

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO POR ADENOMA PARATIROIDEO GIGANTE;
PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en
especialidades médicas para optar al grado y título de Especialista en Cirugía General

WENDELL JOSÉ RODRÍGUEZ BARRANTES

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica.

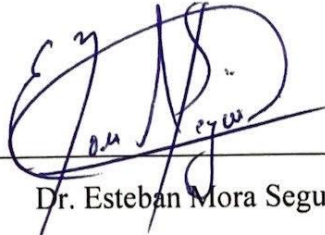
2020

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

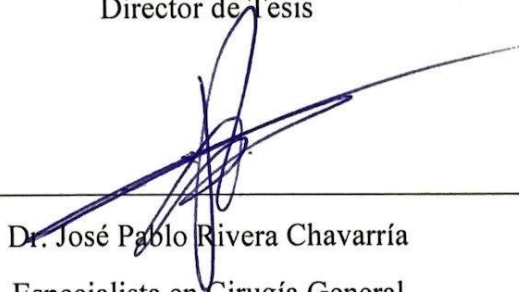
Quiero agradecer primero a Dios, por darme salud y fuerza para llevar a cabo mis estudios. A mis padres, que siempre me apoyaron durante toda mi carrera y darme esa voz de aliento en los momentos más difíciles, al igual que mis otros familiares que estuvieron brindando ese apoyo incondicional. A mi hijo que fue el motivo de nunca renunciar y de esforzarme cada día más para dejar un mejor futuro para él.

Agradezco a todos los profesores y no profesores del posgrado que gracias a su dedicación, vocación, excelencia, tanto académica como humanitaria, me motivaron cada día a ser mejor médico y persona. Y a todos mis compañeros y personas que estuvieron y fueron parte de mi formación durante estos 4 años, los cuales han sido una parte muy importante de mi vida.

“Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de
Costa Rica, como requisito parcial para optar al título de Especialista en Cirugía General”



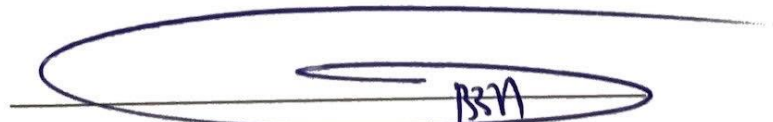
Dr. Esteban Mora Segura
MSc en Administración de Servicios de Salud
Especialista en Cirugía General y Oncólogo Quirúrgico
Coordinador de la Unidad de Cirugía Endocrina
Hospital México
Director de Tesis



Dr. José Pablo Rivera Chavarría
Especialista en Cirugía General
Subespecialista en Coloproctología
Lector



Dr. Alexander Sánchez Cabo
Especialista en Cirugía General
Director Nacional del Posgrado de Cirugía General



Dr. Wendell Rodríguez Barrantes
Sustentante

CARTA DE APROBACIÓN DEL FILÓLOGO

Cartago, 25 de septiembre de 2020

Los suscritos, Elena Redondo Camacho, mayor, casada, filóloga, cédula de identidad número 3 0447 0799 y Daniel González Monge, mayor, casado, filólogo, cédula de identidad número 1 1345 0416, vecinos de Quebradilla de Cartago, en calidad de filólogos revisamos y corregimos el trabajo final de graduación que se titula: *Hiperparatiroidismo primario por adenoma paratiroideo gigante; presentación de caso clínico*, sustentado por Wendell José Rodríguez Barrantes.

Hacemos constar que se corrigieron aspectos de forma, redacción, estilo y otros vicios del lenguaje que se pudieron trasladar al texto. La originalidad y la validez del contenido son responsabilidad exclusiva del autor y de sus asesores.

Esperamos que nuestra participación satisfaga los requerimientos de la Universidad de Costa Rica.

X Elena Redondo Camacho

Elena Redondo Camacho
Filóloga - Carné Acfil n.º 0247
Firmado por: ANA ELENA REDONDO CAMACHO (FIRMA)

X Daniel González Monge

Daniel González Monge
Filólogo - Carné Acfil n.º 0245
Firmado por: DANIEL ALBERTO GONZALEZ MONGE (FIRMA)

TABLA DE CONTENIDO

1. Caso clínico	1
2. Introducción y objetivos	4
3. Anatomía, embriología e histología de las glándulas paratiroides	5
4. Fisiología de la paratiroides	11
Calcio	11
Fósforo	13
Homeostasis del metabolismo del calcio y fósforo.....	14
Hormona paratiroidea.....	15
Historia.....	15
Fisiología de la PTH	16
Estructura	17
Biosíntesis	17
Secreción.....	18
Metabolismo.....	19
Proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP).....	20
Receptores de PTH.....	20
5. Fisiopatología de la enfermedad paratiroidea	22
Hipercalcemia	22
6. Hiperparatiroidismo	24
Hiperparatiroidismo primario	24

Definición.....	24
Incidencia	25
Etiología	26
Presentación y manifestaciones clínicas	31
Examen físico	38
Diagnóstico y hallazgos de laboratorio.....	38
Estudios de imágenes en el hiperparatiroidismo primario	40
Tratamiento	44
Resultados posoperatorios.....	53
7. Conclusión	55
8. Bibliografía	56

RESUMEN

El hiperparatiroidismo primario es la causa principal de hipercalcemia que afecta principalmente a personas mayores y mujeres, su diagnóstico se basa en los hallazgos de laboratorio con elevaciones del calcio y PTH sérica. El adenoma paratiroideo es la causa más frecuente del hiperparatiroidismo primario y en especial afecta a las glándulas paratiroideas inferiores, las cuales por su embriología, en ocasiones, tienen ubicaciones ectópicas en el ser humano. Por lo tanto, un amplio conocimiento de su anatomía es imperativo para el manejo adecuado quirúrgico, ya que la mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico, por lo que en la actualidad son muy raras las manifestaciones óseas y renales clásicas del hiperparatiroidismo primario.

El tratamiento estándar es el manejo quirúrgico, clásicamente se les realizaba exploración de cuello, sin embargo, con el avance en los estudios de localización prequirúrgica, la cirugía ha evolucionado a procedimientos menos invasivos y con menor morbilidad y beneficio para el paciente.

El siguiente caso corresponde a una femenina de 49 años, quien se presenta con hiperparatiroidismo primario y enfermedad ósea avanzada, con estudios de localización negativos por adenoma y con hallazgo intraoperatorio de un adenoma paratiroideo gigante y posterior descenso en los niveles de la PTH al resecarlo.

ABSTRACT

Primary hyperparathyroidism is the main cause of hypercalcemia, which mainly affects older people and women. The diagnosis is based on laboratory findings with elevations of calcium and serum PTH. Parathyroid adenoma is the most frequent cause of primary hyperparathyroidism, affecting mainly the lower parathyroid glands. Due to their embryology, it's not uncommon for them to have ectopic locations in humans, therefore it's imperative to have a broad knowledge of its anatomy for proper surgical management. Most patients are asymptomatic at the time of diagnosis, and the classic bone and kidney manifestations of primary hyperparathyroidism are currently very rare.

The standard treatment is surgical management, classically a cervical exploration was performed, a rather morbid procedure. However, with the advancement in localization studies, surgery has evolved to less invasive procedures with less morbidity and benefit for the patient.

The following case corresponds to a 49-year-old female, who presents with primary hyperparathyroidism and advanced bone disease, with negative location studies for adenoma, and with intraoperative findings of a giant parathyroid adenoma and subsequent decrease in PTH levels upon resection.

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1 Figura 1 A.....	2
Ilustración 2 Figura 1B	2
Ilustración 3 Figura 2.....	6
Ilustración 4 Figura 3.....	6
Ilustración 5 Figura 4.....	6
Ilustración 6 Figura 5.....	7
Ilustración 7 Figura 6.....	7
Ilustración 8 Figura 7.....	8
Ilustración 9 Figura 8.....	8

ABREVIATURAS

- MIBI: gammagrafía paratiroidea en dos fases con Tc-sestamibi.
- PTH: parathormona o hormona paratiroidea.
- TAC: Tomografía Axial Computarizada.
- mm: milímetro.
- cm: centímetro.
- cc: centímetro cúbico.
- TSH: hormona tiroestimulante.
- SOP: sala de operaciones.
- POP: posoperatorio.
- mg: miligramos.
- VO: vía oral.
- mcg: microgramo.
- mg/dL: miligramo por decilitro.
- pg/ml: picogramos por mililitro.
- g/dL: gramos por decilitro.
- ng/ml: nanogramos por decilitro.
- uUI/ml: microunidades por mililitro.
- kD: kilo Dalton.
- PTHrP: proteína relacionada con la hormona paratiroidea.



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Wendell Rodríguez Barrantes, con cédula de identidad 603940102, en mi condición de autor del TFG titulado HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO POR ADENOMA PARATIROIDEO GIGANTE; PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI ☒ NO ☐

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Wendell Rodríguez Barrantes

Número de Carné: B79277 Número de cédula: 603940102

Correo Electrónico: wrodriguezbarantes@gmail.com

Fecha: 7 septiembre 2020, Número de teléfono: 84788746

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr. Esteban Mora Segura



FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

1. CASO CLÍNICO

La paciente es una femenina de 49 años, con antecedentes personales patológicos de hipertensión arterial, síndrome de intestino irritable, litiasis renal, colelitiasis y en estudios por un síndrome de Cushing intermitente. Además, con colecistectomía y biopsia de fémur izquierdo como antecedentes quirúrgicos y tiene historia de litiasis renal, lumbalgia de 1 año de evolución y laboratorios en los que se evidencia hipercalcemia por lo que inicia estudios.

Inicialmente, la paciente inicia su valoración en otro centro médico, en el que se evidencia una osteítis fibrosa quística, lesiones osteolíticas en ambos huesos ilíacos y articulaciones sacroiliacas. Además, tiene un tumor pardo en fémur izquierdo y en maxila derecha. Se le realiza la gammagrafía paratiroidea en dos fases con Tc-sestamibi (MIBI) en el cual no se visualizan lesiones sugestivas de adenomas paratiroides, pero con captación focal en cráneo. La Tomografía Axial Computarizada (TAC) solo describe una lesión de 11.4 mm en la glándula suprarrenal derecha, con densidad grasa, probable angiomiolipoma. El ultrasonido de cuello describe tiroides en posición habitual, con diámetros conservados, sin evidencia de lesiones focales, el lóbulo tiroideo derecho mide 12 mm por 16 mm por 36 mm para un volumen de 4 cc y el lóbulo tiroideo izquierdo mide 16 mm por 11 mm por 31 mm para un volumen de 3.8 cc, no se observan adenomegalias en cuellos ni otras masas ni lesiones en paratiroides.

Entre los estudios de laboratorio se documenta calciuria 24 horas 81.4 mg/24 horas, PTH-intacta en 1015 pg/ml, calcio sérico 13.3 mg/dL, fósforo 1.7 mg/dL, magnesio 1.1 mg/dL, albumina 3.8 g/dL, con pruebas de función renal normales, TSH 1.82 uUI/ml, Prolactina 14.5 ng/ml. Con normetanefrinas y metanefritas en orina de 24 horas normales.

Se presenta el caso en sesión multidisciplinaria, en la que se decide llevar a cabo exploración quirúrgica de cuello. Se lleva a SOP donde se le realiza la exploración cervical con resección de paratiroides superior derecha e inferior derecha, de la inferior izquierda. Además, transoperatoriamente se evidencia una gran lesión retrotiroidea izquierda en relación con la columna cervical, independiente de la tiroides de al menos 3 cm por 8 cm, la cual se reseca e impresiona corresponder adenoma paratiroideo gigante (Figura 1 A y 1 B).



Ilustración 1 Figura 1 A



Ilustración 2 Figura 1B

El control posquirúrgico de laboratorios, con PTH que pasó de 1015 pg/ml a 6.52 pg/ml en el POP 1 día, en el POP 4 días presenta niveles de vitamina D en 11.4 ng/ml, por lo que se le inicia alfacalcidol 1 mcg cada día VO y debido al síndrome de Cushing intermitente se le inicio anticoagulación con enoxaparina a 40 mg subcutáneos cada 12 horas. Además, presenta deterioro de la función renal que se manejó con hidratación y adecuación del tratamiento antihipertensivo.

En el POP 5 días durante el examen físico se evidencia abultamiento superior a la herida quirúrgica que se valora por cirugía general y se sospecha un hematoma, el cual es de manejo conservador. Se solicita ultrasonido que confirma la sospecha clínica y lo describen como una colección anecoica de 6.5 x 9.6 x 5.5 mm para un volumen aproximado de 17 cc, a nivel de plano subcutáneo, en relación con hematoma en vías de organización. Por esta colección, deciden iniciar antibióticos empíricos con Linezolid por 7 días IV y Piperacilina por 10 días IV y se suspende anticoagulación.

Por persistencia de la lesión renal aguda la valoraron en Nefrología, quienes indicaron que el deterioro de su función renal no tiene causa clara y que en el contexto de la paciente se podría deber a hipovolemia y medicamentosa. Por lo tanto, se recomienda suspender los antagonistas de los receptores de angiotensina 2 y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y con ultrasonido de vías urinarias que describe hallazgos sonográficos en relación con nefropatía médica incipiente.

El calcio sérico fue en descenso de forma progresiva, de 13.3 mg/dL prequirúrgico hasta 7.24 mg/dL en el POP 7 días, por lo que requirió suplementación con calcio 1200 mg VO cada 6 horas. En el POP 17 días, la paciente se encuentra asintomática, con herida quirúrgica sana, por lo que fue egresada con suplementación de calcio y vitamina D VO.

En el POP 24 días se valora a la paciente en consulta externa, en la que indica que se encuentra asintomática, en buen estado general, con laboratorios con calcio en 8.5 mg/dl, fósforo en 3.7 mg/dl y PTH 146 pg/ml. Además, las biopsias reportan glándula paratiroides superior e inferior derecha sin lesiones, grasa peritímica (tejido fibroadiposo sin lesiones) y la lesión retrotiroidea izquierda como adenoma paratiroideo de 5.5 x 3 x 0.5 cm.

En la última valoración de consulta externa en el POP 70 días, la paciente refiere buen estado general, ha cursado asintomática, con herida quirúrgica con cicatrización adecuada y laboratorios control con creatinina en 1.4 mg/dL, calcio en 9 mg/dL, fósforo 3.1 mg/dL y niveles de PTH en 93.6 pg/ml. Por este motivo, se le reduce el calcio VO a 600 mg en am, 600 mg pm y 300 mg hora sueño, ya que meta de calcio sérico en 8 mg/dL y continúa en tratamiento con vitamina D.

2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Las glándulas paratiroides fueron descritas por primera vez en el hombre por Sandstrom en 1880, quien las descubrió ubicadas en o cerca de la glándula tiroides y las definió como *glandulae parathyroideae*. En 1891, von Recklinghausen describió la enfermedad de *osteítis fibrosa quística*, mientras que Mandl en 1947 llevó a cabo la primera escisión quirúrgica de un adenoma paratiroideo en un paciente que mostró una mejora dramática después de la operación. El segundo paciente operado por hiperparatiroidismo fue Chartell que, en general, se sometió a 7 operaciones, a partir de mayo de 1926 para detectar y eliminar un adenoma paratiroideo ubicado en el mediastino (1,2).

Desde estas primeras intervenciones quirúrgicas ha quedado claro que un conocimiento preciso de las ubicaciones anatómicas de las glándulas paratiroides es importante para los cirujanos. Además, el desarrollo de modalidades de imágenes para las glándulas paratiroides hace que sea esencial conocer su morfología y ubicación normal (1,2).

El hiperparatiroidismo primario es una enfermedad cada vez más frecuente que se diagnosticará en más pacientes asintomáticos y en la que los diversos estudios han evidenciado el claro beneficio que se obtiene con el manejo quirúrgico cuando se logra resecar la glándula enferma incluso en ausencia de manifestaciones clínicas evidentes.

Por consiguiente, el objetivo principal es llevar a cabo una descripción del manejo actualizado de los pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático y sintomático. Como objetivos secundarios se pretende realizar una revisión de la anatomía, fisiología y embriología de las glándulas paratiroides, además de mencionar los métodos diagnósticos de imágenes disponibles actualmente para aumentar el éxito de la localización prequirúrgica de adenomas paratiroides.

3. ANATOMÍA, EMBRIOLOGÍA E HISTOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES

Por lo general, cada persona tiene 4 glándulas paratiroides, 2 superiores y 2 inferiores, sin embargo, hasta el 5 % de la población puede tener 5 glándulas paratiroides y el 2 % tener 3. Sus dimensiones son de 5 mm a 7 mm de longitud, 3 mm a 4 mm de ancho y de 0.5 mm a 2 mm de espesor, con peso entre los 30 mg a 50 mg cada una. Son de morfología variable desde forma de frijol, ovalada, medialuna, redondeadas y gota y su color varía entre rojizo y amarillo, según el grado de grasa y vascularidad.

Las paratiroides superiores con mayor frecuencia están incrustadas en la grasa de la superficie posterosuperior del lóbulo tiroideo, cerca del sitio donde el nervio laríngeo recurrente ingresa a la laringe. Las paratiroides inferiores generalmente son más ventrales y se encuentran cerca o dentro de la porción del timo que se extiende desde el polo inferior de la glándula tiroides hacia el tórax. Aunque esta anatomía es bastante consistente, pueden ocurrir variaciones sustanciales de lo habitual, por lo que es importante que el cirujano tenga un conocimiento profundo de estas (1,3-6).

En 1976 Wang llevó a cabo un estudio con 160 cadáveres de adultos, en el que realizó la disección de 645 glándulas paratiroides en total y documentó que 156 cadáveres tenían 4, 3 tenían 5 y 1 tenía 6. Las superiores en el 77 % de los casos se encontraron en la unión cricotiroidea posteriormente (Figura 2), que fue el sitio más común, donde se encontraban asociadas con el nervio laríngeo recurrente y, en ocasiones, ocultas por el mismo. En el 22 % se encontraron detrás del polo superior de la tiroides (Figura 3) y menos del 1 % se encontraron detrás de la faringe inferior o esófago superior (Figura 4) (6).

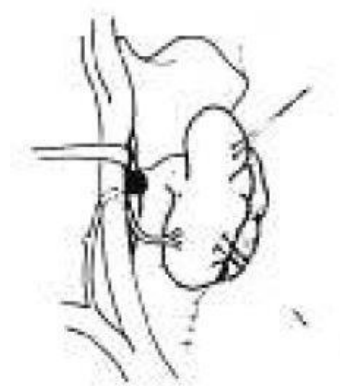


Ilustración 3 Figura 2

Tomado de Wang, C. H. I. U.-A. N. The Anatomic Basis of Parathyroid Surgery. Annals of Surgery. 1976,183(3):271-275.



Ilustración 4 Figura 3

Tomado de Wang, C. H. I. U.-A. N. The Anatomic Basis of Parathyroid Surgery. Annals of Surgery. 1976,183(3):271-275.

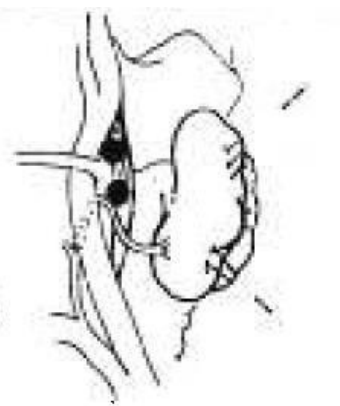


Ilustración 5 Figura 4

Tomado de Wang, C. H. I. U.-A. N. The Anatomic Basis of Parathyroid Surgery. Annals of Surgery. 1976,183(3):271-275.

En cuanto a las glándulas inferiores, se encontró que tenían una distribución más amplia entre el polo tiroideo inferior y el timo. El 42 % se encontraba en la superficie anterior o posterolateral del polo tiroideo inferior (Figura 5), en estas posiciones las glándulas se ocultan por las estructuras vasculares o pliegues tiroideos. El 39 % se localizó en el cuello inferior o en la lengua del timo, 2 % estaban dentro del timo mediastinal, a 3-4 cm debajo de la escotadura esternal (Figura 6). El 15 % se encontraba lateral al polo tiroideo inferior en el tejido graso (Figura 7). Por último, el 2 % tenía localización ectópica (Figura 8) (6).



Ilustración 6 Figura 5

Tomado de Wang, C. H. I. U.-A. N. The Anatomic Basis of Parathyroid Surgery. Annals of Surgery. 1976,183(3):271-275.

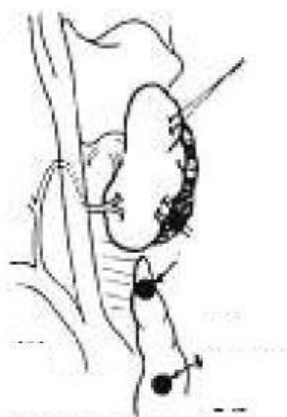


Ilustración 7 Figura 6

Tomado de Wang, C. H. I. U.-A. N. The Anatomic Basis of Parathyroid Surgery. Annals of Surgery. 1976,183(3):271-275.

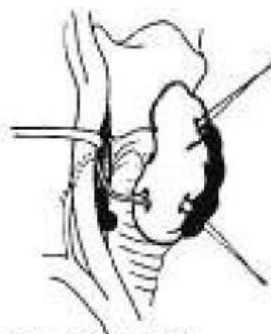


Ilustración 8 Figura 7

Tomado de Wang, C. H. I. U.-A. N. The Anatomic Basis of Parathyroid Surgery. Annals of Surgery. 1976,183(3):271-275.

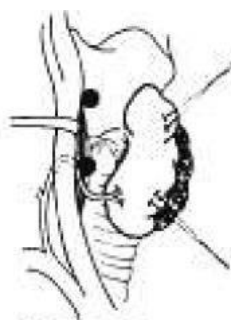


Ilustración 9 Figura 8

Tomado de Wang, C. H. I. U.-A. N. The Anatomic Basis of Parathyroid Surgery. Annals of Surgery. 1976,183(3):271-275.

Las anomalías anatómicas más comunes incluyen: 1-paratiroides ectópicas incrustados en la tiroides, 2-paratiroides ectópicos ubicados en el cuello y el mediastino superior y 3-paratiroides supernumerarias (7-10).

En el 2012, Lappas llevó a cabo un estudio similar con 942 cadáveres, en el que documentó en el 93 % de los casos 4, en el 5 % 5 y en el 2 % 3 glándulas paratiroides. Además, describió que el 8.5 % de las glándulas tenían una localización ectópica en el 4.1 % y el 2.2 % se localizaba en el mediastino superior e inferior, respectivamente, asimismo, 2 % en varios sitios del cuello y en el 0.2 % eran intratiroides (1).

Las variaciones en la anatomía de las glándulas paratiroides son causadas principalmente por diferencias en los patrones de embriogénesis. Durante la cuarta y quinta semana de desarrollo fetal se desarrolla una serie de cuatro bolsas faríngeas. La glándula paratiroides superior surge de la cuarta bolsa faríngea en conjunto con la tiroides lateral y la

glándula inferior surge de la tercera bolsa en conjunto con el timo (4). Las glándulas paratiroides superiores experimentan muy poca migración, mientras que las inferiores descienden a lugares más variados en conjunto con el timo (11).

Las glándulas paratiroides comienzan a diferenciarse en la pared de la faringe primitiva en el embrión de 8 mm. Este esbozo crece rápidamente hasta formar una masa sólida. Durante la separación del endodermo de la bolsa faríngea, la masa puede fragmentarse y dar lugar a la sin frecuentes glándulas accesorias. Durante la quinta semana de desarrollo se produce el desprendimiento de las glándulas paratiroides de las bolsas y descienden para encontrarse con la tiroides hacia la séptima semana. Asimismo, algunas células paratiroides pueden acompañar al timo en su descenso al mediastino y ubicarse en el espesor de su parénquima (12-14).

La irrigación arterial de las glándulas paratiroides, tanto superiores como inferiores, es generalmente de la arteria tiroidea inferior en el 80 % de los casos según algunos autores, aunque puede surgir de las arterias tiroideas superiores o de la tiroidea ima, también llamada arteria tiroidea media o de la rica anastomosis de los vasos que irrigan la laringe, la tráquea y el esófago. Una glándula paratiroidea en mediastino que descendió durante el desarrollo embrionario por lo general recibe su suministro de sangre de la arteria mamaria interna o pequeñas arterias dentro del timo. Sin embargo, una glándula paratiroides agrandada que crece en el mediastino lleva consigo la rama correspondiente de la arteria tiroidea inferior. Las venas tiroideas inferior, media y superior, que drenan las glándulas paratiroides, se vacían en la vena yugular interna o la vena innominada (4,15-17).

En el 2011 Medina en su estudio de la anatomía quirúrgica de las paratiroides, menciona respecto a la irrigación que de 173 glándulas paratiroides superiores encontradas durante la cirugía, se pudo comprobar en 48 casos (28 %) que provenían de un solo vaso arterial. De estos 48 casos, en 30 casos (62 %) se origina directamente de la arteria tiroidea inferior; en 8 casos (17 %) provenía de la arteria tiroidea superior; en 10 casos (21 %) la irrigación era proporcionada por una red anastomótica posterior entre las arterias tiroideas superiores e inferiores. En 125 casos (72 %) no pudo determinarse el origen de la arteria paratiroidea superior. En cuanto a la irrigación de las 186 paratiroides inferiores encontradas durante la cirugía, se observó su irrigación en 39 % de los casos (n=72).

Las arterias paratiroides inferiores se originaron predominantemente de la arteria tiroidea inferior en 58 casos (81 %). En 14 casos (19 %) pudo verse el origen de la arteria paratiroidea inferior del ramo anastomótico posterior entre la arteria tiroidea superior e inferior. En estos casos también se originaban las arterias paratiroides superiores de este ramo. En 114 casos (61 %) no pudo individualizarse el origen ni la presencia de la arteria paratiroidea inferior (5).

Un detalle muy importante en la cirugía de cuello en la tiroides y paratiroides y que fundamenta el conocimiento anatómico de la zona, es la relación que guarda el nervio laríngeo recurrente con las glándulas paratiroides superiores y su irrigación. La disección del nervio ayudó a localizar no solo las glándulas superiores, sino también sus vasos nutricios, tanto en las cirugías como en las disecciones cadavéricas (5).

El nervio laríngeo recurrente puede transcurrir por detrás, por delante o entre las ramas de la arteria tiroidea inferior (17-19). Histológicamente, las paratiroides en los adultos son mitad parénquima y mitad estroma, incluyendo las células de grasa (4). El parénquima está compuesto de células principales y oxifílicas y el estroma es tejido fibrovascular. Las células principales que contienen lípidos y que por lo general están involucradas en procesos hipersecretores se encuentran tanto en niños como en adultos. En el hiperparatiroidismo, la cantidad de lípidos en las células principales de la glándula disminuye de manera significativa. Las células oxifílicas que tienen citoplasmas granulares se encuentran en los adultos (4, 11,15).

4. FISIOLÓGÍA DE LA PARATIROIDES

La principal función fisiológica de las glándulas paratiroides es la secreción de PTH, hormona que, en conjunto con el 1,25 -dihidroxitamina D3 (metabolito activo de la vitamina D) y la calcitonina, integran un complejo sistema endocrino que controla la homeostasis del calcio extracelular y del fósforo (4, 20,21). La glándula paratiroides contiene principalmente células principales que secretan la mayoría de PTH y un moderado número de células oxífilas cuya función no está clara; se cree que son células principales modificadas o que ya no secretan hormona (22).

La PTH actúa directamente en el hueso, en el cual induce la liberación de calcio y en los riñones intensifica la reabsorción de este ion en el túbulo distal y en el túbulo proximal en donde sintetiza 1,25-dihidroxitamina D, hormona que intensifica la absorción de calcio por vías gastrointestinales. Las concentraciones séricas de PTH son reguladas por un asa de retroalimentación negativa. El calcio, al actuar en el receptor sensible al mismo y la vitamina D, al actuar a través de su receptor nuclear, disminuye la liberación y la síntesis de PTH (21).

Calcio

El calcio tiene un rol vital en todos los sistemas biológicos, con una importancia decisiva en la función celular normal. Participa y regula diversos fenómenos fisiológicos como reacciones enzimáticas y es un mediador en el metabolismo hormonal. Además, está involucrado en la fisiología de la neurotransmisión, la contracción muscular incluida la miocárdica, la secreción de hormonas y la coagulación sanguínea. Por lo tanto, las concentraciones extracelulares se conservan dentro de límites muy estrechos, lo cual se logra normalmente ajustando las tasas de desplazamiento del calcio a través de los epitelios intestinales y renales por medio de mecanismos de retroalimentación en los que participa la PTH y la 1,25-dihidroxitamina D.

Estos ajustes son mediados principalmente por cambios en las concentraciones sanguíneas de las hormonas paratiroides y vitamina D. Asimismo, estos mecanismos de retroalimentación se controlan por señales integradoras que van de las glándulas paratiroides a riñones, intestinos y huesos (4,21).

El calcio es el catión principal en los huesos y los dientes, representa un aproximado del 2 % del peso corporal promedio y casi todo está contenido en el esqueleto. Más del 99 % de los 1 a 2 kg de calcio que contiene normalmente el organismo humano adulto se ubican en el esqueleto, donde proporcionan estabilidad mecánica y sirven de depósito que puede ser necesario para mantener la concentración de calcio en el líquido extracelular (4,21).

El rango normal de calcio sérico es de 9 a 10.5 mg/dL y aproximadamente la mitad está en una forma ionizada, biológicamente activa. El 40 % se une a la proteína sérica, en especial a la albúmina y el 10 % forma compuestos con iones orgánicos, como el citrato. La concentración total de calcio sérico es una función del contenido de proteína sérica y debido a que el ion hidrógeno compite con el calcio por los mismos sitios de unión en la albúmina, el pH del fluido corporal es significativo. En general, por cada cambio de 1 g/dL en el nivel de albúmina sérica, se produce una alteración directa de 0,8 mg/dL en la concentración sérica de calcio. Casi toda la actividad fisiológica importante del calcio está representada por la fracción libre (4, 21).

Por lo tanto, se recomienda un consumo diario 1000 mg a 1200 mg para la mayoría de los adultos. La absorción intestinal del calcio ingerido comprende mecanismos tanto activos (transcelulares) como pasivos (paracelulares) (21,23).

La absorción pasiva de calcio no se puede saturar y es cercana a 5 % de la ingestión diaria de calcio, mientras que la absorción activa comprende la entrada apical de calcio a través de conductos iónicos específicos, cuya expresión es regulada principalmente por la vitamina D activa y, por lo general, varía de 20 a 70 %. El transporte activo de calcio tiene lugar en el duodeno y yeyuno proximal, donde se absorbe en su forma inorgánica.

La tasa de absorción se regula de manera precisa, según el estado del calcio corporal. El calcio en el líquido extracelular se intercambia de manera constante con el del fluido intracelular, el hueso intercambiable y el filtrado glomerular. La reabsorción de calcio por el riñón está relacionada estrechamente con la del sodio y un aproximado del 99 % de la carga filtrada se reabsorbe en condiciones normales (4,21).

El consumo de altos niveles de calcio reduce la síntesis de 1,25 dihidroxivitamina D, lo que disminuye la tasa de absorción activa de calcio en el intestino. Lo opuesto ocurre con

la restricción de calcio en los alimentos. Entre 100 a 200 mg/día de calcio se excreta como un componente obligado de las secreciones intestinales y no es regulado por las hormonas calciotrópicas. La regulación hormonal de la eficiencia de absorción intestinal, controlada por retroalimentación, da lugar a una absorción neta de calcio relativamente constante de 200 a 400 mg/día, aunque haya cambios importantes en el aporte diario de calcio con los alimentos.

Esta carga diaria de calcio absorbido se excreta por los riñones, de una manera que también está regulada estrechamente por la concentración de calcio ionizado en sangre. Los glomérulos filtran de 8 a 10 g/día de calcio y solo 2 a 3 % aparecen en la orina. La mayor parte del calcio filtrado (65 %) se resorbe en los túbulos y la rama ascendente gruesa del asa de Henle reabsorbe alrededor de otro 20 % del calcio filtrado (21).

Los mecanismos fisiológicos que normalmente mantienen una concentración constante de calcio ionizado en el plasma pueden fallar si el consumo de este ion es extremo o cuando se afectan los sistemas u órganos hormonales que intervienen en esta función. Por consiguiente, aunque la actividad del sistema de transporte intestinal activo dependiente de vitamina D sea máxima, el consumo de calcio sostenido menor de 200 mg/día no puede proporcionar una absorción neta de calcio suficiente como para reponer las pérdidas obligadas a través del intestino, riñón, sudor y otras secreciones.

En este caso, el aumento de las concentraciones sanguíneas de PTH y de vitamina D activa la resorción osteoclástica para obtener el calcio requerido a partir del tejido óseo, lo que lleva a una pérdida progresiva de hueso y a un balance de calcio negativo. El incremento de hormona paratiroidea y de vitamina D también intensifica la reabsorción renal de calcio y la vitamina D favorece la absorción de calcio en el intestino (21).

Fósforo

El anión fósforo también es un componente integral de la mayoría de los sistemas biológicos y es indispensable para las vías de la glucólisis. El 85 % de los casi 600 g de fósforo corporal se encuentran como mineral óseo, además, es un componente intracelular importante, tanto como anión libre como integrante de los numerosos compuestos organofosforados. Estos incluyen proteínas estructurales, enzimas, factores de la

transcripción, intermediarios de carbohidratos y lípidos, depósitos altamente energéticos como el adenosintrifosfato (ATP), creatinafosfato y ácidos nucleicos (4,21).

A diferencia del calcio, el fósforo sale del interior de la célula en concentraciones cercanas a las del líquido extracelular, además es el anión principal en el hueso cristalino. En suero, cerca de 12 % del fósforo está unido a proteínas. Las concentraciones de fosfatos en sangre y líquido extracelular, por lo general, se expresan en términos de fósforo elemental y los niveles normales a nivel plasmático varían de 2.5 a 4.3 mg/dL y el nivel varía inversamente con el nivel sérico de calcio. La relación es tal que el producto de calcio y fosfato en plasma es relativamente constante y oscila entre 30 y 40 (con calcio y fosfato expresados en mg/dL). Cuando el producto está por encima de este nivel, aumenta el potencial de precipitación de fosfato de calcio en los tejidos corporales (4,21).

El fósforo se encuentra distribuido ampliamente en los alimentos y se absorbe con eficiencia (65 %) en el intestino delgado, incluso en ausencia de vitamina D. Por otra parte, la eficiencia de la absorción de fosfato se intensifica (hasta 85 a 90 %) por medio de mecanismos de transporte activo que son estimulados por la vitamina D (21).

En contraste con el porcentaje de calcio absorbido, el porcentaje de fosfato absorbido de la dieta es relativamente constante, pero varía según la dieta. Por lo general, se consumen entre 500 mg a 1000 mg por día y la excreción proporciona los principales mecanismos para regular el equilibrio de fosfatos. El control del fosfato sérico está determinado por la tasa de reabsorción tubular renal de la carga filtrada que se aproxima a 4 a 6 g/ día. Debido a que la absorción intestinal de fosfato es muy eficiente, la excreción urinaria no es constante, sino que varía con el aporte alimentario y el túbulo proximal es el principal sitio donde se regula la reabsorción. Asimismo, la PTH es la principal reguladora hormonal de la excreción renal de fosfato (4,21).

Homeostasis del metabolismo del calcio y fósforo

La homeostasis del calcio y el fósforo depende principalmente de tres sistemas en el ser humano: la absorción en el tracto gastrointestinal, la acumulación ósea y su excreción en los riñones, con contribuciones menores de la piel y el hígado. Los principales reguladores hormonales de este metabolismo son la PTH, la vitamina D y calcitonina (4,24).

La PTH en el tracto gastrointestinal no tiene un efecto directo, como lo tiene en el esqueleto y los riñones, donde estimula la reabsorción del calcio y del fósforo. La vitamina D en el intestino estimula la absorción del calcio y fósforo y su reabsorción en el tejido óseo, sin tener efecto directo en el ámbito renal. Además, la calcitonina al igual que la PTH no tiene efecto directo en el intestino en la homeostasis del calcio y fósforo, pero en los riñones y el esqueleto inhibe su reabsorción (4).

Hormona paratiroidea

Historia

Para comprender todavía más la función de las glándulas paratiroides y facilitar el diagnóstico y la terapia, se presenta el caso de Adolf Hanson, un cirujano general de Faribault, Minnesota y James Collip, un bioquímico canadiense, quienes después de someter a las glándulas paratiroides a ácido clorhídrico a altas temperaturas obtenían ciertos extractos. Estos, al administrarlos vía subcutánea, oral o endovenosa a diferentes dosis, permitían disminuir en perros, después de una paratiroidectomía en 1923 y 1925, respectivamente, la tetania, hipoparatiroidismo y osteoporosis (15, 25-28).

En 1963, Solomon Berson y Rosalyn Yalow desarrollaron un radioinmunoensayo para PTH. En 1977, Yalow recibió el Premio Nobel por el descubrimiento de este ensayo de PTH y su aplicación para medir otras hormonas peptídicas (15,29). En la década de los setenta, varios investigadores lograron identificar cómo la PTH es fragmentada en el aparato de Golgi a hormona pro-paratiroidea. Esta se almacena rápidamente y se convierte en la forma glandular de la hormona (28,30-31).

En 1987, Samuel Nussbaum y sus colegas desarrollaron un ensayo inmunorradiométrico con anticuerpos de dos sitios altamente sensibles para medir la PTH intacta. A partir de estos descubrimientos científicos, George Irvin aplicó y perfeccionó estas técnicas en la práctica clínica habitual en el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario en la Universidad de Miami.

En 1990, Irvin midió los niveles intraoperatorios de PTH utilizando el ensayo inmunorradiométrico para confirmar la eliminación completa de las glándulas paratiroides hipersecretores y predecir la resección curativa en un paciente reoperado con un adenoma

paratiroideo intratiroideo que no se apreciaba en la exploración inicial. Con excelentes resultados y aplicabilidad en el ámbito ambulatorio, Irvin popularizó este enfoque de paratiroidectomía limitada o *focalizada* mediante la combinación de estudios de localización preoperatorios y la monitorización intraoperatoria rápida de la PTH para el tratamiento de pacientes con hiperparatiroidismo primario (15,32-33).

Fisiología de la PTH

La PTH es la reguladora hormonal más importante del metabolismo del calcio y el fósforo en los seres humanos. Su función principal es mantener la concentración de calcio en el líquido extracelular dentro del estrecho margen normal. Tiene efectos directos sobre el esqueleto y el riñón e indirectos en el intestino, mediados por vitamina D. En estos regula la absorción en los intestinos, la excreción y reabsorción en el ámbito renal de los iones (4,21-22, 34). La producción de PTH está regulada estrictamente por la concentración sérica del calcio ionizado. Este sistema de retroalimentación es el mecanismo homeostático esencial que mantiene el calcio del líquido extracelular (21).

Toda tendencia hacia la hipocalcemia, como la que podrían inducir las dietas pobres en calcio, queda contrarrestada por una mayor secreción de PTH. Esta, a la vez: 1) aumenta la disolución del mineral óseo, lo que está seguido de mayor flujo de calcio, desde el hueso hasta la sangre; 2) disminuye la eliminación renal del calcio, con lo que devuelve al líquido extracelular mayor proporción del calcio filtrado en el glomérulo y 3) aumenta la eficiencia de la absorción del calcio en el intestino al estimular la producción de vitamina D. La regulación inmediata de la calcemia se debe a los efectos de la hormona sobre el hueso y en menor grado sobre la eliminación renal.

Por otra parte, probablemente el calcio mantenga un estado de equilibrio constante gracias a los efectos de la vitamina D sobre la absorción intestinal. Las acciones renales de la hormona se ejercen a múltiples niveles, como la inhibición del transporte de fósforo en el túbulo proximal y el incremento de la reabsorción de calcio en el túbulo distal (21,22).

Cada día se intercambian hasta 500 mg de calcio entre el líquido extracelular y el hueso y el principal efecto de la PTH incide en este intercambio. La actividad homeostática de la hormona conserva la concentración sanguínea de calcio, a costa de la desmineralización

de huesos (21).

La PTH tiene múltiples acciones complejas sobre el hueso, algunas directas y otras indirectas, en el que tiene efectos, tanto en la formación como en la reabsorción ósea. En minutos se observan los cambios de la liberación del calcio óseo regulados por la PTH. Si la acción de la PTH se prolonga, aumenta el número de células óseas, tanto de osteoblastos como de osteoclastos y se acelera el remodelamiento óseo. Estos efectos son evidentes horas después de administrar la hormona y perduran horas después de suspender la PTH.

Una exposición continua, durante días, a concentraciones elevadas de PTH (como en el hiperparatiroidismo o en los goteos prolongados administrados a animales) produce incremento de la resorción ósea regulada por osteoclastos. En cambio, la administración intermitente de PTH eleva las concentraciones hormonales por 1 a 2 horas cada día y estimula la formación de hueso más que su destrucción (4,21).

Los osteoblastos, que son los precursores de las células del estroma óseo, poseen receptores para la PTH que son indispensables para que se produzca el efecto osteogénico de la PTH; los osteoclastos que median la catabolia del hueso no tienen estos receptores. La estimulación de osteoclastos mediada por PTH es indirecta y actúa de modo parcial, a través de citoquinas liberadas por los activos osteoblastos para activar a los osteoclastos, de forma que las elevaciones sostenidas de PTH estimulan los osteoclastos e inhiben los osteoblastos (4, 21).

Estructura

La hormona paratiroidea es un péptido monocatenario de 84 aminoácidos que tiene una semivida de entre 2 a 4 min y un peso molecular de aproximadamente 9.300 kD con un residuo aminoterminal serina y carboxiterminal glutamina. La secuencia 1-34 es esencial para que la hormona ejerza sus acciones biológicas. El gen de la PTH humana se ha localizado en el brazo corto del cromosoma 11, en la banda 11p15, junto a los genes que codifican la calcitonina, la catalasa y la b-globulina (21,22).

Biosíntesis

Las células paratiroideas poseen múltiples mecanismos para adaptarse a las mayores

necesidades en la producción de PTH. En cuestión de minutos se encargan de secretar la hormona preformada, en reacción a la hipocalcemia. En segundo lugar, en término de horas, la hipocalcemia sostenida induce la expresión de mRNA de PTH. Por último, la estimulación a largo plazo toma solo unos días para la replicación celular (hiperplasia) para agrandar la masa de la glándula (21).

La hormona se sintetiza en las células paratiroides, inicialmente como un precursor polipeptídico de 115 aminoácidos en los ribosomas, que recibe el nombre de prepro-PTH. La conversión de prepro-PTH a pro-PTH ocurre durante el transporte del polipéptido en la cisterna del retículo endoplásmico rugoso, en una primera fase de desdoblamiento para separar la secuencia *pre* de 25 residuos aminoácidos. La escisión de otro hexapéptido permite la conversión en PTH madura a los 15 minutos de haberse iniciado la síntesis de pro-PTH. Esto ocurre en una segunda fase de separación, en la que se elimina la secuencia *pro* de seis residuos aminoácidos, antes de que se secrete el péptido maduro que comprende 84 residuos, que es la forma activa de la hormona.

En este punto, la PTH es *empaquetada* en vesículas y gránulos secretores para su depósito y conveniente liberación. En algunos de estos gránulos la hormona intacta sufre otra escisión por proteasas (catepsinas B y H) para generar fragmentos inactivos carboxiterminales que pueden liberarse con la hormona intacta a la circulación. Ambos precursores (prepro-PTH y pro-PTH) no tienen actividad biológica valorable y no se detectan en la circulación (4,21,22,35).

La supresión transcripcional del gen de la PTH por el calcio es casi máxima a las concentraciones fisiológicas de este ion. La hipocalcemia incrementa la actividad transcripcional en plazo de horas. La vitamina D es un supresor potente de la transcripción del gen de la PTH (21).

Secreción

El principal regulador de la secreción de PTH es la concentración sérica del ion calcio. La secreción de PTH aumenta de manera brusca, hasta 5 veces como máximo por encima de la secreción basal, cuando el calcio desciende, desde su concentración normal hasta valores 7.5 a 8 mg/100 ml de calcio total. Sin embargo, la fracción ionizada del calcio sanguíneo es

el determinante principal para la secreción hormonal. Una deficiencia acentuada del magnesio intracelular disminuye la secreción de PTH.

Las elevaciones séricas del calcio suprimen la secreción de PTH, mientras que concentraciones bajas inducen su liberación máxima. Las características secretoras de las células paratiroides determinan una respuesta de curva sigmoideal a la calcemia y la respuesta secretora positiva es más importante y efectiva cuando existe hipocalcemia. Lo anterior en especial cuando el descenso del calcio es brusco, lo que infiere una protección adicional contra esta situación. En cambio, la secreción de PTH, aunque desciende, no se suprime completamente cuando se eleva la calcemia (20-22).

Las células paratiroides responden a cambios en el calcio ionizado extracelular gracias a un receptor sensible al calcio que pertenece a la familia de las proteínas G y que existe también en las células de los túbulos renales, células C tiroideas, osteoclastos y placenta. Este receptor interviene en la regulación de algunos sistemas de *segundos mensajeros* que incluyen enzimas como la adenilciclase, fosfolipasa C y A2 y canales de iones.

El efecto del magnesio sobre la secreción de PTH es complejo, las hipermagnesemias agudas inhiben la PTH, mientras que las hipomagnesemias agudas estimulan su secreción. Sin embargo, paradójicamente la hipomagnesemia crónica disminuye la secreción de PTH. La vitamina D se comporta como un potente inhibidor de la transcripción génica de la PTH. El fosfato estimula la secreción de PTH, porque induce un descenso del calcio ionizado (22,35).

Metabolismo

La PTH intacta sufre un catabolismo en las células paratiroides antes de ser liberada y posterior a su secreción se cataboliza en hígado y riñón. Esto ocasiona que la PTH circulante sea heterogénea, lo que dificulta su determinación. Los fragmentos amino terminales con actividad biológica son degradados a nivel hepático y eliminados rápidamente de la circulación. Los producidos en la célula paratiroidea también son degradados y al no segregarse en cantidades significativas, apenas se detectan. La mayoría de los fragmentos circulantes corresponden a los mediorregionales y carboxiterminales derivados del

metabolismo hepático, renal y óseo y tienen una semivida mayor que la PTH intacta que se estima en 20-40 minutos en pacientes con función renal conservada. Se ha demostrado que existe un proceso de recaptación tubular de PTH que afecta, sobre todo, los fragmentos amino terminales.

En presencia de hipercalcemia, la célula paratiroidea suprime prácticamente la secreción de PTH intacta, mientras que los fragmentos de PTH pueden continuar liberándose desde las glándulas. No parece que el metabolismo periférico de la PTH esté regulado por estímulos fisiológicos (calcio elevado o bajo, etc.). A esto se debe que el metabolismo periférico de la hormona, aunque ocasione eliminación rápida de la hormona secretada, se trata al parecer de un proceso catabólico de gran capacidad invariable desde el punto de vista metabólico (20-22).

Proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP)

La PTHrP es la que causa casi todos los casos de hipercalcemia humoral maligna, síndrome similar al hiperparatiroidismo primario, pero sin concentraciones altas de PTH. Muchos tipos celulares producen PTHrP incluidos tejidos cerebrales, del páncreas, corazón, pulmones, mama, placenta, endotelio y músculo liso. En fetos de animales la PTHrP dirige la transferencia de calcio transplacentario y en el tejido mamario se produce en grandes concentraciones de PTHrP que es secretado en la leche, pero se desconoce la importancia biológica de concentraciones tan elevadas de esta hormona en la leche materna.

La PTHrP también interviene en forma decisiva en la formación de hueso endocondral, en la morfogénesis ramificante del tejido mamario, probablemente en las contracciones uterinas y en otras funciones biológicas. La PTH y PTHrP, a pesar de ser productos característicos de genes diferentes, muestran homología funcional y estructural notable y han evolucionado a partir de un gen ancestral común (21).

Receptores de PTH

La PTH es, junto a la forma activa de la vitamina D, la principal hormona reguladora de la homeostasis cálcica, la cual controla el flujo mineral en hueso, riñón e intestino. Estos efectos los lleva a cabo a través del receptor transmembrana PTH/PTHrP, también conocido como receptor PTH-1, PTH1R que pertenece a la familia de receptores ligados a proteínas

G.

El receptor PTH/PTHrP liga a ambos péptidos, PTH y PTHrP, con igual afinidad. Para mantener la homeostasis cálcica, la PTH actúa directamente sobre el riñón y el hueso e, indirectamente, a través de la vitamina D, sobre el intestino. Al inicio, la PTHrP se estudió en la génesis de la hipercalcemia tumoral, pero también estimula el receptor PTH/PTHrP en los condrocitos, por lo que favorece la diferenciación y elongación óseas, sobre todo, en edad infantil (21-22).

5. FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD PARATIROIDEA

Las patologías de las glándulas paratiroides se presentan casi de forma exclusiva como trastornos del metabolismo del calcio. La hipercalcemia es la manifestación más común y en el paciente que presenta un nivel elevado de calcio sérico el diagnóstico diferencial puede ser complejo (4,36).

5.1. Hipercalcemia

La hipercalcemia es un problema clínico relativamente frecuente. Aunque las crisis hipercalcémicas son una emergencia endocrinológica poco común, en la población general y en los pacientes ambulatorios, la incidencia oscila entre el 0,1 % y el 0,5 %. La mayoría de los pacientes en este grupo tienen hiperparatiroidismo primario. Por el contrario, la hipercalcemia se identifica en casi el 5 % de los pacientes hospitalizados y casi dos tercios de ellos tienen una malignidad. Siempre que se descubre una hipercalcemia se debe establecer un diagnóstico definitivo.

Por otra parte, el hiperparatiroidismo, una causa frecuente de hipercalcemia asintomática, es un trastorno crónico cuyas manifestaciones, si existen, pueden aparecer solo a lo largo de meses o años. No obstante, la hipercalcemia también puede ser la primera manifestación de una neoplasia maligna, que es la segunda causa más frecuente de hipercalcemia en el adulto. Las causas de hipercalcemia son numerosas, pero el hiperparatiroidismo y el cáncer representan 90 % de los casos (4, 21, 37-39).

La hipercalcemia de cualquier origen puede producir fatiga, depresión, confusión mental, anorexia, náusea, vómito, constipación, defectos tubulares renales reversibles, diuresis abundante, acortamiento del intervalo QT en el electrocardiograma y en algunos pacientes, arritmias cardíacas. La relación entre la gravedad de la hipercalcemia y los síntomas varía de un paciente a otro. En general, los síntomas aparecen con concentraciones de calcio mayores a 11.6 a 12 mg/dL, pero algunos pacientes siguen asintomáticos incluso con esas cifras.

Cuando el calcio es mayor a 12.8 mg/dL puede aparecer calcificación de los riñones, piel, vasos, pulmones, corazón y estómago, además de insuficiencia renal, en especial si las

concentraciones de fosfato en sangre son normales o altas por estar afectada la excreción renal. La hipercalcemia grave, que se define por una cifra mayor o igual a 15 mg/dL, es una urgencia médica, por lo que se puede producir coma y paro cardíaco. El tratamiento agudo de la hipercalcemia suele ser útil y se debe considerar la intensidad de la hipercalcemia y la presencia o no de síntomas.

La hipercalcemia leve-moderada (< 13 mg/dL), si no es sintomática no precisa tratamiento, sin embargo, si las cifras son superiores a 14 mg/dL el tratamiento se necesita de manera urgente, incluso en ausencia de síntomas. Por consiguiente, se deben tomar 2 tipos de medidas, primero se indica una infusión de solución salina para corregir la deshidratación y aumentar la excreción renal de calcio, la segunda medida sería revertir el mecanismo fisiopatológico de la hipercalcemia, lo que habitualmente disminuye el remodelado óseo y el tratamiento etiológico de la enfermedad (21,39-40).

En la actualidad, los bifosfonatos (ácido zoledrónico) constituyen la base del tratamiento de la hipercalcemia sintomática, al inhibir la actividad osteoclástica. Por ende, es importante conocer que las cifras de calcio disminuyen a partir del segundo día y su efecto se mantiene un mes, además, son el tratamiento de elección de la hipercalcemia asociada con cáncer. Asimismo, se debe tener cuidado con su uso porque se han descrito casos de hipocalcemia secundaria, con mayor frecuencia si se administra en situación de insuficiencia renal, déficit de vitamina D o hipoparatiroidismo no conocido. Por otra parte, se debe reducir la dosis si el filtrado glomerular es menor de 60 ml/min y no se aconseja si es inferior a 30 ml/min (39,41-42).

6. HIPERPARATIROIDISMO

El hiperparatiroidismo es la entidad clínica que se presenta por el aumento de la actividad de las glándulas paratiroides y existe un exceso en la producción de PTH. Esta hiperfunción puede ser primaria, secundaria o terciaria. El hiperparatiroidismo primario se desarrolla de manera espontánea, sin causa aparente, pero posiblemente como respuesta a estímulos exógenos. Cuando se altera el control normal del calcio sérico y se aumenta la producción autónoma de PTH, el estado se denomina hiperparatiroidismo primario. Esta categoría incluye hiperplasia/ hipertrofia de las glándulas que es un tumor benigno, ya sea de una y múltiples glándulas y el carcinoma paratiroideo que es raro. En algunos casos, la enfermedad es familiar.

En contraste, el hiperparatiroidismo secundario ocurre cuando un defecto en la homeostasis mineral conduce a un aumento compensatorio en la función paratiroidea. Esto sucede comúnmente como respuesta a la enfermedad renal, pero también puede desarrollarse como consecuencia de la hipocalcemia asociada con algunas enfermedades del tracto gastrointestinal, los huesos u otros órganos endocrinos.

De forma ocasional, con la estimulación secundaria prolongada, las glándulas hiperfuncionantes ya no responden de manera fisiológica a un aumento en el calcio ionizado. Esto es poco común (afecta aproximadamente al 2 % de los pacientes después del trasplante renal) y es un estado relativamente autónomo denominado hiperparatiroidismo terciario. Por lo general, se desarrolla después del trasplante renal cuando se corrige el defecto renal en la homeostasis del calcio (4,43-45).

Hiperparatiroidismo primario

Definición

Es un trastorno generalizado del metabolismo del calcio, de los fosfatos y del hueso que se desarrolla espontáneamente por un aumento en la secreción de la hormona paratiroidea, por una o varias glándulas paratiroides hiperfuncionantes. Al elevarse las concentraciones circulantes de esta hormona suele aparecer hipercalcemia e hipofosfatemia. Las manifestaciones del hiperparatiroidismo pueden ser sutiles y a veces, la enfermedad tiene

una evolución benigna a lo largo de muchos años o durante toda la vida, esta forma más leve de la enfermedad se denomina hiperparatiroidismo asintomático.

En casos raros el hiperparatiroidismo se desarrolla o empeora de manera repentina y se acompaña de complicaciones graves, como deshidratación importante y coma, que es lo que se ha llamado crisis paratiroidea hipercalcémica. De forma práctica, se puede afirmar que el hiperparatiroidismo primario se caracteriza por un incremento del calcio sérico, en el contexto de un aumento en los niveles de PTH por la hiperfunción de una o varias glándulas paratiroides (4,15,21,36,46-52).

Incidencia

Antes de la medición de rutina de los niveles séricos de calcio en la década de 1970, el hiperparatiroidismo primario era un trastorno poco común y sintomático. Cuando se generalizó la evaluación de rutina de los niveles séricos de calcio, se identificaron casos de hiperparatiroidismo primario asintomático no reconocidos, lo que llevó a un aumento inicial de cinco veces en la incidencia del trastorno.

A partir de entonces, la incidencia de hiperparatiroidismo primario disminuyó en los Estados Unidos hasta 1998, momento en el que se observó otro aumento brusco que se ha atribuido a la introducción de pautas de detección de osteoporosis y pruebas específicas en pacientes con osteoporosis. La incidencia de hiperparatiroidismo primario varía con los años y el sexo y aumenta con la edad, es más alta en mujeres y afroamericanos que en hombres y otros grupos raciales, respectivamente.

La mitad de todos los pacientes con hiperparatiroidismo primario son mujeres posmenopáusicas, con una incidencia máxima entre el tercer y quinto decenio de vida, aunque el trastorno puede ocurrir en niños y en ancianos. La incidencia varía de 0.4 a 100 personas por 100 000 en la población general, con aproximadamente 50 000 nuevos casos anuales en los Estados Unidos y es más común en pacientes con antecedentes de irradiación en el cuello (4,21,44,47,49,53).

Griebeler (2015) en su estudio indica que la incidencia del hiperparatiroidismo primario en los Estados Unidos de 1998 al 2010 se reportó en 50.4 personas por cada 100 000 personas, cuando se ajustó por edad y sexo (54). El hiperparatiroidismo primario es la

tercera endocrinopatía más común y afecta al 0,3 % de la población en general y del 1 %-3 % de las mujeres posmenopáusicas (55). Asimismo, existe un predominio del hiperparatiroidismo primario en las mujeres con una relación 3:1 y su prevalencia aumenta con la edad de 0,5 % en mujeres de 50 a 59 años a 1,75 % en mujeres de 70 a 75 años (56,57).

Etiología

Patogénesis

En la mayoría de los casos se desconoce la causa subyacente del hiperparatiroidismo primario esporádico o no familiar. La radiación ionizante, especialmente en la infancia, es un factor de riesgo. El uso crónico de litio, que disminuye la sensibilidad de las glándulas paratiroides al calcio, también está asociado con el desarrollo de hiperparatiroidismo primario. La patogenia genética del hiperparatiroidismo primario no está clara en la mayoría de los pacientes y se cree que los genes que regulan el ciclo celular son importantes debido a la naturaleza clonal de los adenomas paratiroides esporádicos.

Dos de estos genes documentados como contribuyentes al desarrollo de hiperparatiroidismo primario son CCND1 (que codifica la ciclina D1) y MEN1 (que codifica la menina). Las mutaciones somáticas en MEN1 ocurren en 12 % a 35 % de los adenomas esporádicos, mientras que el reordenamiento o sobreexpresión de CCND1 puede ocurrir en 20 % a 40 % de los adenomas esporádicos. Las formas hereditarias o familiares de hiperparatiroidismo se pueden manifestar sin ningún otro trastorno endocrino, pero es más frecuente que forme parte de una neoplasia endocrina múltiple.

La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 o síndrome de Wermer, consiste en hiperparatiroidismo acompañado de tumores de la hipófisis, páncreas y asociado muchas veces a hipersecreción gástrica y a enfermedad ulcero-péptica o síndrome de Zollinger Ellison. La neoplasia endocrina múltiple 2A, consiste en la aparición de feocromocitomas y carcinoma medular de la tiroides, así como hiperparatiroidismo; la neoplasia endocrina múltiple 2B tiene otras características asociadas, como neuromas múltiples, pero en general, carece de hiperparatiroidismo. Cada uno de estos síndromes es transmitido por un mecanismo al parecer autosómico dominante.

En estas formas hereditarias o familiares de hiperparatiroidismo, las cuales

representan alrededor del 5 %-10 % de los casos, se han identificado mutaciones de la línea germinal en varios genes causales. Los siguientes genes se han asociado con el hiperparatiroidismo familiar: el gen supresor de tumores MEN1 en el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 e hiperparatiroidismo primario aislado familiar; el protooncogén RET en el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (4,15,49,58-63).

La pérdida de la función renal con el envejecimiento se asocia con aumentos en la PTH y disminuciones en el aclaramiento de fosfato. Se ha sugerido, pero no se ha demostrado, que una fuga renal de calcio, si es suficiente, puede dar como resultado un déficit crónico de calcio que estimula las glándulas paratiroides (4).

Fisiopatología

En todas las formas de hiperparatiroidismo primario existe una pérdida de la supresión normal por retroalimentación en la síntesis y secreción de PTH a los niveles séricos de calcio, debido al aumento de la masa de células paratiroides o una reducción en el número de proteínas CASR en las células paratiroides. Como resultado, se necesitan mayores niveles de calcio para suprimir los niveles de PTH.

La secreción excesiva de PTH estimula directamente la resorción ósea, mejora la absorción intestinal de calcio, inhibe la excreción renal de calcio e indirectamente estimula la producción de vitamina D activa, la cual también promueve la absorción intestinal de calcio. La retroalimentación negativa que controla la secreción de PTH se ve afectada en el hiperparatiroidismo primario, lo que ocasiona una secreción autónoma inapropiada de PTH concomitante con hipercalcemia (15,49,64).

La hormona paratiroidea desempeña un papel vital en el metabolismo del calcio y el fósforo al actuar en los riñones, el intestino y los huesos. La sobreproducción patológica de PTH provocará elevaciones inapropiadas del calcio con depleción de fosfato, las alteraciones de estos dos elementos explican la mayoría de los síntomas que se ven clásicamente en la enfermedad paratiroidea (65,66).

Anatomía patológica

Casi el 90 % de los pacientes con hiperparatiroidismo primario presentan una

enfermedad esporádica, no familiar y no sindrómica. El hiperparatiroidismo primario esporádico suele ser causado por un adenoma de una sola glándula en el 80 %-85 % de los pacientes, pero también puede ser causado por hiperplasia de las 4 glándulas en el 10 %-15 % de los pacientes. Por otra parte, adenomas dobles se pueden ver en el 2 %-5 % de los casos o raramente carcinomas paratiroides en menos del 1 % del hiperparatiroidismo primario (63,65-67). Hughes (2013), en su estudio de pacientes con hiperparatiroidismo primario, describe que el 78 % de los pacientes presentaba 1 adenoma paratiroideo, el 9.8 % tenía un doble adenoma y el 11.6 % presentaba hiperplasia paratiroidea (68).

Adenomas

El adenoma paratiroideo es un tumor encapsulado benigno que representa la mayoría de los casos de hiperparatiroidismo primario. Aunque la mayoría de los pacientes tienen un solo adenoma en una glándula, hasta el 5 % de los pacientes con hiperparatiroidismo primario pueden tener 2 o más adenomas. Estos son más comunes en pacientes de 50 a 70 años, sin embargo, pueden ocurrir a cualquier edad. Las mujeres se ven afectadas tres veces más que los hombres (15,67).

La etiología de un adenoma paratiroideo es desconocida para la mayoría de los pacientes. La mutación genética más común asociada con los adenomas esporádicos es el gen ciclina D1/PRAD1. La alteración del funcionamiento normal de este gen afecta la secreción de PTH. Aproximadamente, del 20 al 40 % de los adenomas esporádicos tienen sobreexpresión de ciclina D1. Con respecto a los factores ambientales, algunos datos sugieren que un antecedente de radioterapia predispone al paciente a desarrollar enfermedad paratiroidea más adelante en la vida. La deficiencia de calcio a largo plazo también puede resultar en enfermedad paratiroidea debido a la estimulación crónica de la PTH (65,69).

De forma macroscópica, estas lesiones se caracterizan como nódulos bien circunscritos, lisos, de color marrón rojizo, ocasionalmente encapsulados. Las lesiones más grandes a menudo reemplazan el tejido paratiroideo no lesionado y pueden mostrar áreas de hemorragia y degeneración quística (36,70). Los adenomas, por lo general, son pequeños, miden menos de 2 cm con un peso menor de 1 g, aunque extremadamente raros, los adenomas paratiroides gigantes se definen como aquellos con un peso mayor de los 3.5 g y se han descrito hasta de 110 g (50,71,72).

Histológicamente, los adenomas paratiroides suelen estar bien circunscritos o encapsulados por una cápsula fibrosa delgada y compuestos de células principales (núcleo redondo, citoplasma escaso) dispuestas dentro de una delicada red capilar. Se pueden observar lóbulos y nódulos dentro del adenoma, los cuales se componen de células principales, pero también puede incluir células oxifílicas, oncócitos, oncócitos de transición o una mezcla de estos tipos de células.

Las glándulas enfermas, por lo general, tienen un aumento en la proporción de células estromales y una reducción en la proporción de grasa. Además, puede haber un borde de tejido paratiroideo normal o atrófico alrededor del adenoma en más de la mitad de los casos, pero puede ser más difícil o imposible de detectar en lesiones más grandes. La ausencia de un borde normocelular no excluye el diagnóstico de adenoma, porque los adenomas grandes pueden haber crecido más que la paratiroides preexistente o el borde simplemente puede haberse perdido durante el corte. Los microadenomas tienden a no estar encapsulados; sin embargo, los tumores más grandes pueden tener una cápsula fibrosa delgada presente con degeneración quística que se observa dentro del tumor (3,4,36,65,73).

Los adenomas no son activos mitóticamente, pero pueden ser levemente proliferativos y, por lo general, muestran menos de 1 mitosis por 10 campos de gran aumento. El incremento de la actividad mitótica y/o la necrosis son características preocupantes que deberían plantear la posible malignidad (74,75).

El diagnóstico de pacientes con doble adenoma muchas veces se debe a que regresan con hiperparatiroidismo recurrente asociado con glándulas residuales. No obstante, el diagnóstico de doble adenoma requiere la identificación de ciertos criterios. Al inicio, el paciente debe presentarse con dos glándulas paratiroides hipercelulares agrandadas e histológicamente anormales. Las dos glándulas restantes deben ser estructural y serológicamente normales. Después de la extirpación de ambas glándulas anormales, el seguimiento a largo plazo debe permanecer sin incidentes porque el paciente debe curarse del hiperparatiroidismo, además, debe tener antecedentes familiares negativos de enfermedad paratiroidea (36, 76-78).

Los adenomas se localizan en el cuello y mediastino, con mayor frecuencia en las paratiroides inferiores, pero en 6 % a 10 % de los casos los adenomas paratiroides se

encuentran en el timo, tiroides, pericardio o detrás del esófago (21, 48). Batool (2019), en su estudio, describe que el 75 % de los pacientes tenía un adenoma paratiroideo en el polo inferior de la tiroides (48).

Algunas neoplasias paratiroides muestran características preocupantes de malignidad que incluyen bandas anchas de fibrosis, atipia nuclear, figuras mitóticas sobresalientes, necrosis, patrón de crecimiento trabecular y una respuesta estromal desmoplásica. Sin embargo, no se identifican características inequívocas de malignidad, incluida la infiltración directa del tejido adyacente, la invasión vascular, la invasión perineural o metástasis documentadas.

Estos tumores limítrofes no cumplen los requisitos histológicos para el diagnóstico de carcinoma y generalmente se clasifican como adenomas atípicos, tumores que se consideran de potencial maligno incierto. Por lo tanto, se necesitan más estudios a largo plazo para evaluar el potencial biológico maligno y determinar el riesgo de enfermedad metastásica en estas lesiones (36,79-85).

Algunos autores, de acuerdo con los criterios de Seethala y colaboradores, definieron el diagnóstico de adenomas atípicos cuando estaban presentes al menos dos de las siguientes características: adherencia intraoperatoria, bandas de fibrosis, crecimiento trabecular pronunciado, fuerte actividad mitótica, necrosis, células pequeñas monótonas difusas en forma de lámina con alta relación nuclear/citoplasmática, atipia celular y nucleolomegalia, en ausencia de signos inequívocos. Por el contrario, Kumari y colaboradores, según los criterios histológicos de Chan, establecieron el diagnóstico de adenoma atípico cuando estaban presentes de una a tres de las características anteriores (86).

Por otro lado, en el 2016 Barazeghi en su estudio con la 5-hidroximetilcitosina, logró demostrar que por inmunohistoquímica, los carcinomas paratiroides se tiñeron negativamente para la 5-hidroximetilcitosina y los adenomas mostraron una tinción positiva de la 5-hidroximetilcitosina. De esta manera, llegó a la conclusión de que este marcador puede discriminar entre un adenoma y un carcinoma paratiroideo (52).

Mientras tanto, los pacientes con adenomas atípicos deberían beneficiarse de un seguimiento clínico estrecho. Es importante no hacer un diagnóstico de carcinoma sin una

evidencia inequívoca de malignidad, según los criterios mencionados. El tratamiento, es decir, cirugía más seguimiento clínico, es a menudo equivalente para adenoma atípico y un carcinoma paratiroideo localizado y, con un seguimiento clínico adecuado, existe poca necesidad de traumatizar emocionalmente al paciente en los casos límite (36).

Hiperplasia paratiroidea

La hiperplasia paratiroidea es causada por un aumento de la masa parenquimatosa dentro de todas las glándulas paratiroideas y representa del 4 % al 15 % de los casos de hiperparatiroidismo primario. Además, se produce por la proliferación de células principales, oncócitos y oncócitos de transición en múltiples glándulas paratiroideas. La incidencia de hiperplasia aumenta en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y 2. En más del 50 % de los casos, el agrandamiento de las glándulas es simétrico; cuando es asimétrico, la distinción entre hiperplasia y adenoma puede ser un desafío solo por los criterios morfológicos estándar (15,36,87,88).

Presentación y manifestaciones clínicas

Los pacientes con hiperparatiroidismo primario pueden presentarse con hipercalcemia asintomática detectada de manera incidental, hipercalcemia sintomática o hiperparatiroidismo normocalcémico. Antes de los análisis de sangre de rutina de perfil bioquímico, tres cuartas partes de los pacientes con hiperparatiroidismo primario se presentaban con enfermedad renal. Lo anterior ya que en los años anteriores a 1970, entre 60 % y 70 % de los pacientes tenían afección renal por depósito de calcio en el parénquima renal o por nefrolitiasis recurrente y tenían manifestaciones esqueléticas y poco frecuente ambas entidades (4,21,47,89).

En la actualidad, el 75 % de los casos son asintomáticos y al inicio muchos pacientes se diagnostican incidentalmente mediante análisis de sangre de rutina que revela un nivel elevado de calcio sérico. Las manifestaciones de la enfermedad son proteicas, pero, por lo general, inespecíficas y pueden ser difíciles de obtener en la historia. Los síntomas clínicos a menudo son inespecíficos y los síntomas neuropsiquiátricos son comunes, estos incluyen fatiga, malestar, irritabilidad, cambios de humor, ansiedad y depresión. Debido a que muchos de estos síntomas y condiciones son difíciles de medir de manera objetiva, no está claro

cuántos pacientes con hiperparatiroidismo primario son asintomáticos (4,21,90).

Algunos pacientes sintomáticos tienen evidencia de enfermedad crónica que involucra el riñón o el esqueleto. El hiperparatiroidismo sintomático o también llamado hiperparatiroidismo clásico, ocurre con niveles elevados de PTH desde hace mucho tiempo. Por lo general, se encuentra en países en desarrollo donde la detección bioquímica no está ampliamente disponible. Los pacientes en estos países son más jóvenes y pueden tener complicaciones renales y esqueléticas debilitantes del hiperparatiroidismo en la presentación inicial.

Estos pacientes sintomáticos se pueden dividir en dos grupos. Los miembros del primer grupo tienen manifestaciones renales, un inicio más lento de los síntomas y, en general, concentraciones séricas de calcio más bajas. Los pacientes en el segundo grupo tienen un inicio más rápido de los síntomas, mayores niveles de calcio sérico y una importante enfermedad ósea. No hay características histológicas o fisiológicas reconocibles que distingan a los pacientes con enfermedad renal de aquellos con enfermedad ósea (4,47,89).

Hiperparatiroidismo primario asintomático

Como se mencionó, en la actualidad, la mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo, de un 75 %-80 %, son *asintomáticos*, un término utilizado para describir a quienes carecen de las manifestaciones esqueléticas y renales descritas en el hiperparatiroidismo clásico. Aunque este término se introdujo en los años setenta y ochenta para diferenciarlo del hiperparatiroidismo clásico, a través de los años se ha demostrado que muchos pacientes con esta forma de la enfermedad sí tienen manifestaciones. Muchos tienen quejas clínicas, mientras que otros tienen hallazgos característicos en las pruebas de los órganos diana del proceso del hiperparatiroidismo (49).

Hiperparatiroidismo primario clásico

El hiperparatiroidismo primario clásico fue la presentación de la enfermedad que se observó casi exclusivamente antes de la medición rutinaria de los niveles de calcio sérico en la década de 1970. El hiperparatiroidismo primario clásico se refiere a un trastorno sintomático multisistémico caracterizado por manifestaciones esqueléticas, renales,

gastrointestinales, neurológicas y psicológicas, así como un aumento de la mortalidad por esta patología. Las descripciones del hiperparatiroidismo primario clásico de principios a mediados del siglo XX incluyen hipercalcemia marcada (11,5 a 16,8 mg/dl) e informes frecuentes de patología ósea y renal a causa del aumento de la PTH y su efecto en el metabolismo del calcio (49, 91-95).

En la actualidad, el hiperparatiroidismo primario clásico es poco común en los países desarrollados. En los Estados Unidos, menos del 2 % de los pacientes tiene osteítis fibrosa quística y las tasas de nefrolitiasis manifiesta han disminuido de manera constante durante los últimos 70 años del 60 % a menos del 20 %. Sin embargo, es el modo de presentación predominante en la mayor parte de Oriente Medio, Asia y Sudáfrica.

En América Latina, un informe de 2015 indicó que más del 50 % de los pacientes presenta osteítis fibrosa quística o nefrolitiasis; otros informes confirmaron altas tasas de nefrolitiasis de más del 40 %. Se cree que esta forma más grave de la enfermedad es más común en áreas donde la deficiencia severa de vitamina D es endémica, aunque la falta de pruebas de detección de calcio de rutina en estas regiones también podría tener un papel en esta presentación (96-98).

Manifestaciones renales

En la actualidad, las principales manifestaciones renales del hiperparatiroidismo primario son la nefrolitiasis y la hipercalcemia. Los cálculos renales son una complicación importante del hiperparatiroidismo primario y se ven en el 10 a 20 % de estos pacientes. Sin embargo, las guías actuales recomiendan cribado para todos los pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático y se ha visto que la prevalencia de la enfermedad litiasica renal en estos pacientes puede ser mayor, hasta de un 55 %.

En general, los pacientes con mayor riesgo de desarrollar nefrolitiasis son las personas jóvenes y con mayor frecuencia en hombres. Las complicaciones renales se desarrollan porque la hipercalcemia conduce a un aumento en la excreción urinaria de calcio y porque la PTH aumenta la excreción de fosfato y produce alcalosis urinaria. Ambos eventos predisponen a la formación de cálculos, los cuales pueden tratarse quirúrgicamente o con litotricia y el posterior tratamiento definitivo del hiperparatiroidismo.

De los pacientes que se presentan por primera vez con cólico renal, entre el 5 % y el 10 % tienen hiperparatiroidismo primario. La nefrocalcinosis, que es la calcificación del parénquima renal, ocurre en 5 a 10 % de los pacientes con hiperparatiroidismo, el cual causa daño renal más significativo que la nefrolitiasis. En general, cuanto más grave es el daño renal es menos probable que la nefrocalcinosis regrese después de la paratiroidectomía (4, 46,49,99-106).

Los cálculos renales suelen ser de oxalato o fosfato cálcicos. En algunos pacientes, los episodios repetidos de nefrolitiasis o la formación de grandes cálculos pueden producir obstrucción e infecciones de las vías urinarias y deterioro de la función renal (21). La incidencia de hipertensión en el hiperparatiroidismo aumenta con el grado de insuficiencia renal. La hipertensión puede ser una causa importante de la morbilidad asociada con el hiperparatiroidismo, pero, aunque se ha demostrado una disminución de la presión arterial en algunos pacientes después de la paratiroidectomía, la correlación entre las dos condiciones no está clara (4).

La prevalencia de disfunción renal con tasa de filtración glomerular estimada menor de 60 ml/min es baja, con estudios recientes que sugieren tasas de 15 %-17 %. Ni la gravedad del hiperparatiroidismo primario ni tener antecedentes de nefrolitiasis fueron un factor de riesgo para una tasa de filtración glomerular reducida según las investigaciones. Por el contrario, los factores de riesgo tradicionales, como la edad, la hipertensión, el uso de medicamentos antihipertensivos y los niveles de glucosa en ayunas se asociaron con una función renal deficiente. Los datos longitudinales son tranquilizadores, ya que la función renal se mantiene estable en el hiperparatiroidismo primario durante largos periodos de seguimiento. Además, no se ha demostrado que la paratiroidectomía mejore la función renal, aunque un pequeño estudio sugirió una mejora en la capacidad de concentración (49, 107-114).

Manifestaciones óseas

La enfermedad ósea paratiroidea en su forma más clásica y severa, la osteítis fibrosa quística, rara vez se encuentra, sin embargo, del 5 % al 15 % de los pacientes con enfermedad ósea paratiroidea presentan síntomas significativos de enfermedad esquelética. De manera más común, estos síntomas incluyen dolor óseo y fracturas patológicas. Los cambios óseos

a menudo son demostrables en radiografías simples de las manos, característicamente, la resorción subperióstica es evidente en la cara radial de la falange media del segundo o tercer dedo.

Los signos radiográficos del paratiroidismo primario incluyen desmineralización del cráneo con patrón de sal y pimienta, afinamiento distal de la clavícula, resorción ósea subperióstica, quistes óseos y tumores pardos. Juntas, estas características se describen como osteítis fibrosa quística y rara vez se ven en países desarrollados en los que se observan formas más sutiles de afectación esquelética (4,21,43,46,49).

La osteítis fibrosa quística es el resultado de una fibrosis extensa de la médula ósea y un aumento de la reabsorción ósea osteoclástica. La reabsorción ósea ocurre debido al incremento de la actividad osteoclástica y afecta todas las superficies óseas en diferentes sitios esqueléticos. Esta puede ser subperióstica, intracortical, endóseo, trabecular, subcondral, subligamentoso o subtendinoso (43,115).

El tumor pardo no es una verdadera neoplasia y es una forma de la osteítis fibrosa quística que afecta del 3 % al 4 % de los pacientes con hiperparatiroidismo primario. Clínicamente, se manifiesta por fracturas y está asociado con la variedad de síntomas del hiperparatiroidismo. Son masas benignas indoloras y, por lo general, se encuentran de forma incidental, sin embargo, pueden causar daño tisular a estructuras adyacentes y manifestaciones compresivas, como dolor, neuropatías y mielopatía. La mayoría de los casos informan que el maxilar y la mandíbula son los principales sitios de aparición, otros lugares comunes son las clavículas, escápula, pelvis y costillas.

No obstante, estas lesiones pueden aparecer en cualquier estructura ósea y radiográficamente se presentan como lesiones líticas uni o multiloculares definidas con escasa formación ósea. Las características histológicas de estos tumores son la presencia de aumento en el número de osteoclastos y osteoblastos, el tejido óseo trabecular se encuentra engrosado y rodeado por tejido fibroso, células gigantes, células inflamatorias y depósitos de hemosiderina, características que son similares al tumor de células gigantes.

Por lo tanto, su diagnóstico diferencial se lleva a cabo con base en la clínica y datos bioquímicos como hipercalcemia y niveles elevados de PTH. El tratamiento primario de los

tumores pardos es la extirpación quirúrgica de la glándula paratiroidea patológica. Con este tratamiento la mayoría de los tumores involucionan en un tiempo de 6 meses a 5 años (43,55,116-122).

La densitometría ósea baja es prevalente en sitios con proporciones altas de hueso cortical, como el tercio distal del radio y en la columna lumbar parece estar relativamente bien conservada en el hiperparatiroidismo primario (46,123,124). En estos pacientes con hiperparatiroidismo también se han descrito casos de condrocalcinosis, depósitos de cristales de fosfato de calcio, pseudogota y tener mayor riesgo de gota (43).

Manifestaciones gastrointestinales

La hipercalcemia en el hiperparatiroidismo está asociada con dolencias gastrointestinales inespecíficas que incluyen náuseas, vómitos, estreñimiento y anorexia, pero los intentos de demostrar una relación definitiva entre hiperparatiroidismo y úlcera péptica o pancreatitis son poco convincentes. La hipercalcemia estimula la secreción de ácido gástrico experimental y clínicamente se ha asociado con pancreatitis. Por lo tanto, existe una razón teórica para el complejo de hiperparatiroidismo y síntomas gastrointestinales (4,21,47).

Los síntomas gastrointestinales, como la pancreatitis y la úlcera péptica, no parecen ser una característica del HPTP moderno, aunque existen datos contradictorios sobre la asociación del HPTP con el estreñimiento. Los pacientes con enfermedad celíaca tienen un mayor riesgo de desarrollar HPTP, debido posiblemente a una deficiencia crónica de vitamina D (49,125-127).

Manifestaciones neuromusculares

Las quejas neurológicas y musculares son las de la hipercalcemia en general y la fatigabilidad y la debilidad muscular proximal se encuentran entre las manifestaciones más debilitantes. Se ha demostrado la atrofia de fibras musculares tipo II, consistente con una causa neuropática y no miopática. Las quejas sensoriales incluyen disestesia, un sentido vibratorio reducido y déficits sensoriales de calcetín. Además, en estos pacientes se ha descrito una miopatía parecida a la polimiositis, la cual, al menos en algunos hiperparatiroidismo primario, tiene una base neurogénica.

Las manifestaciones neuromusculares del hiperparatiroidismo primario se presentan típicamente como debilidad proximal con atrofia y reflejos tendinosos hiperreflexicos. El hiperparatiroidismo también se ha implicado en un síndrome similar a la esclerosis lateral amiotrófica, con debilidad bulbar, fasciculaciones y signos del tracto largo. Se cree que la patogenia de las miopatías hiperparatiroides primarias es el resultado de una combinación de degradación muscular inducida por PTH y alteración del metabolismo y el uso de la energía muscular (4,43,128-132).

Manifestaciones psicológicas

Los trastornos neuropsiquiátricos varían e incluyen letargo, disminución de la función cognitiva y social, estado de ánimo deprimido, ansiedad, psicosis y coma en personas con hipercalcemia grave. Los ensayos controlados aleatorios recientes han proporcionado resultados inconsistentes sobre la naturaleza exacta de la disfunción neuropsicológica en el hiperparatiroidismo asintomático. Los pacientes sometidos a paratiroidectomía con frecuencia experimentan una sensación de bienestar y alivio de la fatiga y la torpeza posoperatoriamente, incluso si no han tenido quejas notables antes de la operación (4,47,133-136).

El aumento de las concentraciones séricas de calcio y PTH y las características bioquímicas del hiperparatiroidismo primario podrían afectar la función neuropsicológica. El calcio desempeña un papel clave en regular la liberación de neurotransmisores en las sinapsis y la hipercalcemia podría interferir con ese proceso. Por otra parte, los efectos vasculares conocidos de la PTH también podrían afectar la cognición y el estado de ánimo al alterar la función cerebrovascular. Sin embargo, varios estudios sugieren que incluso el hiperparatiroidismo primario leve con calcio sérico menor de 12 mg/dl se asocia con síntomas inespecíficos como depresión, ansiedad, fatiga, disminución de la calidad de vida, trastornos del sueño y disfunción cognitiva.

Muchos estudios observacionales han indicado que estas características mejoran después de la paratiroidectomía. En la actualidad, la mayoría de los expertos no reconocen los síntomas cognitivos o psiquiátricos como una única indicación para la paratiroidectomía. Las razones de esto incluyen la imposibilidad de demostrar claramente la reversibilidad en los estudios y la incapacidad de predecir cuáles pacientes podrían mejorar y la falta de un

mecanismo claro (49,111,136-140).

Manifestaciones cardiovasculares

Se ha documentado un aumento de la mortalidad cardiovascular en pacientes con hiperparatiroidismo primario moderado a severo. Los datos sobre aquellos con hiperparatiroidismo asintomático son limitados, pero varios estudios sugieren que no hay un aumento de la mortalidad en aquellos con hipercalcemia leve. La hipertensión se ha asociado durante mucho tiempo con el hiperparatiroidismo, pero no es reversible con la paratiroidectomía. Algunas investigaciones recientes han investigado hallazgos cardiovasculares subclínicos en pacientes con hiperparatiroidismo, incluyendo enfermedad arterial coronaria asintomática, calcificación valvular, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad carotídea y rigidez vascular (49, 141-143).

Examen físico

A menos que el paciente presente las alteraciones óseas en la enfermedad avanzada, el examen físico rara vez es útil. Las glándulas paratiroides enfermas son con poca frecuencia palpables, excepto en pacientes con carcinoma paratiroideo o un adenoma gigante. Una masa en la parte anterior del cuello en un paciente con hiperparatiroidismo primario comúnmente es un nódulo tiroideo (4).

Diagnóstico y hallazgos de laboratorio

Las pruebas de calcio, PTH, fosfato, bicarbonato y magnesio, además de otras pruebas de laboratorio, son útiles para establecer el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario. Este diagnóstico se lleva a cabo al demostrar niveles elevados de calcio sérico total o calcio ionizado y niveles altos de PTH intacta en el contexto de la función renal normal. Debido a que alrededor del 40 % del calcio se une a la albúmina, esta debe corregir los niveles de calcio sérico.

Asimismo, se deben llevar a cabo mediciones repetidas, generalmente tres de calcio y PTH antes de establecer el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario. Si el calcio sérico corregido es normal y la PTH está elevada, se debe medir el calcio ionizado sérico, ya que el hiperparatiroidismo primario puede presentarse con un calcio ionizado elevado a pesar de ser

un calcio sérico normal ajustado a la albúmina (4,15,46-49,144).

Los pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático no presentan síntomas específicos de la enfermedad, pero el diagnóstico es siempre bioquímico y está bien establecido en las guías publicadas sobre el diagnóstico y el tratamiento. Otro aspecto de la enfermedad es el hiperparatiroidismo primario normocalcémico, que es una anomalía de la relación entre calcio y PTH.

El hiperparatiroidismo primario normocalcémico se presenta con niveles de calcio en el rango normal y el diagnóstico podría revelarse con el uso de la prueba de carga de calcio. Esta prueba consiste en administrar una carga oral o IV de 1 gramo de calcio elemental o una infusión de gluconato de calcio, lo que aumenta la concentración de calcio ionizado en suero a valores supranormales y en individuos normales se espera una supresión de la PTH. Sin embargo, en pacientes con hiperparatiroidismo primario normocalcémico solo se observa una reducción mínima de la concentración sérica de PTH (46,66,105,145-147).

La recolección de calcio en orina de 24 horas también es útil para excluir estados benignos alternativos como la Hipercalcemia Hipocalciúrica Familiar. Esta es una condición rara identificada en pacientes con antecedentes familiares de hipercalcemia y disminución de la excreción de calcio en la orina desde el nacimiento (15,66,148).

Como se mencionó, la medición de la PTH es un método importante para establecer el diagnóstico de hiperparatiroidismo. Debido a la heterogeneidad de las diversas formas circulantes de PTH, la medición de los fragmentos C-terminales o N-terminales proporciona resultados contradictorios y confusos. Los ensayos de hormonas intactas y los análisis de moléculas enteras son los más confiables. La demostración de una concentración plasmática elevada de PTH no establece el diagnóstico de hiperparatiroidismo cuyo rango normal es de 10-65 pg/ml. Con un nivel de calcio sérico elevado simultáneo, este hallazgo es virtualmente un diagnóstico (4).

La PTH aumenta la excreción renal de fósforo y, en aproximadamente la mitad de los pacientes, produce hipofosfatemia. Sin embargo, en presencia de enfermedad renal, los niveles séricos de fosfato pueden ser normales o elevados de manera significativa. La PTH también incrementa la excreción de bicarbonato, por lo que puede desarrollar una acidosis

metabólica hiperclorémica.

Por otra parte, se ha sugerido que el hallazgo de una proporción elevada de cloruro sérico a fosfato puede ser útil en el diagnóstico diferencial de la hipercalcemia. Una relación mayor de 30 se considera altamente sugestiva de hiperparatiroidismo y la hipomagnesemia se desarrolla en 5 % a 10 % de los pacientes con hiperparatiroidismo. Después de la paratiroidectomía, si están presentes la hipocalcemia y la hipomagnesemia, puede ser difícil corregir el calcio hasta que se haya corregido el magnesio sérico (4,90).

Estudios de imágenes en el hiperparatiroidismo primario

Las imágenes de las paratiroides no cumplen ningún papel en el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario. Los estudios de imágenes ayudan al cirujano a identificar la posición anatómica de las glándulas anormales al planificar la paratiroidectomía. Las imágenes negativas, las cuales son frecuentes en el hiperparatiroidismo primario multiglandular, no contradicen el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario y no excluyen el manejo quirúrgico. Además, no se necesitan imágenes positivas para confirmar el diagnóstico y las pruebas falsas positivas ocurren a menudo en personas con enfermedad tiroidea nodular concurrente (49,145). Las imágenes se realizan después de decidir que se llevará a cabo la paratiroidectomía y se hacen para la planificación quirúrgica (145).

En manos de un cirujano experimentado, la tasa de curación para el hiperparatiroidismo en la operación inicial sin localización preoperatoria excede el 95 % con la exploración convencional de cuello completo. Sin embargo, los desarrollos tecnológicos han llevado a los cirujanos a buscar alternativas a la exploración de cuello completo. Estas innovaciones corresponden a una localización preoperatoria cada vez más precisa con MIBI, tomografía computarizada con administración de contraste intravenoso cuidadosamente sincronizado o ultrasonido de alta resolución, combinada con la medición de PTH intacta intraoperatoria que permite llevar a cabo la operación sin visualizar las cuatro glándulas paratiroides.

Los cirujanos han utilizado estas tecnologías en diversas combinaciones para limitar el alcance de la exploración del cuello y llevar a cabo una cirugía mínimamente invasiva y localizada. No obstante, todas las estrategias alternativas actuales dependen de un estudio de

localización paratiroidea preoperatorio para dirigir la exploración (4).

Gammagrafía con 99mTc-sestamibi (MIBI)

Es el estudio que se lleva a cabo con más frecuencia para obtener imágenes en pacientes con hiperparatiroidismo primario de forma prequirúrgica. Esta técnica de imagen de medicina nuclear se basa en la captación preferencial de 99mTc-sestamibi por las áreas ricas en mitocondrias en los adenomas e hiperplasias paratiroides. Normalmente, la captación de 99mTcsestamibi también se observa en la tiroides, glándulas salivales, timo y glándula mamaria durante la lactancia, hígado y médula ósea.

Esta técnica tiene una sensibilidad aproximada del 90 % y precisión diagnóstica del 97,2 % para el hiperparatiroidismo primario y se ha descrito que tiene limitaciones en pacientes con adenomas pequeños. Existen dos opciones diferentes para la técnica de 99mTc-sestamibi, la gammagrafía de lavado de un solo isótopo y la gammagrafía de sustracción de dos isótopos con 99mTc-sestamibi y yodo 123.

En la técnica de isótopos únicos se observa un lavado retardado en áreas definidas que indican la lesión hiperfuncionante de las paratiroides. En la técnica de dos isótopos hay captación de 99mTc-sestamibi y de yodo 123 por la tiroides y captación de 99mTc-sestamibi solo por las paratiroides. Las imágenes de sustracción pueden revelar el adenoma paratiroideo o la enfermedad de glándulas múltiples (4,46,66,149-152).

Un pequeño adenoma paratiroideo es la causa más frecuente de una gammagrafía falsa negativa. Se ha informado que el volumen medio de glándulas anormales detectadas es de 3,5 cm cúbicos, mientras que el volumen medio de glándulas no detectadas es de 1,4 cm cúbicos. La sensibilidad diagnóstica también depende de la vascularización, perfusión y densidad celular del adenoma. La retención de sestamibi en nódulos tiroideos fríos o calientes puede producir resultados falsos positivos y puede no ser tan confiable en presencia de una tiroides multinodular. De igual forma, sestamibi puede captarse en tejidos benignos como ganglios linfoides reactivos, sarcoidosis y malignos como tumores primarios o metástasis (153-154).

Ultrasonido

Las glándulas paratiroides normales no suelen detectarse mediante ecografía. Los adenomas paratiroides generalmente se ven como estructuras hipoeecogénicas redondas u ovaladas que contrastan con el tejido tiroideo hipereecogénico. Los adenomas paratiroides grandes pueden involucrar calcificaciones y quistes. Por lo tanto, la ecografía es más útil para identificar adenomas cercanos a la glándula tiroidea.

Además, la ecografía puede ser útil como estudio adicional para confirmar la localización de un adenoma paratiroideo identificado por MIBI. La sensibilidad de la ecografía es del 76 %-87 % con un valor predictivo positivo del 93 %-97 % y una precisión diagnóstica del 88 %. La ecografía también puede identificar nódulos tiroideos concurrentes que pueden requerir una biopsia antes de la paratiroidectomía (46,66,149,155).

En su estudio, Carral (2020) demostró que tanto la ecografía como la gammagrafía presentaron una elevada sensibilidad del 85 % y 79,8 % y un valor predictivo positivo del 95,2 % y 88,75 %, respectivamente. El rendimiento diagnóstico fue mayor cuando se utilizaron ambas técnicas diagnósticas con sensibilidad del 96,8 % y valor predictivo positivo del 95,8 % en la localización de lesiones paratiroides en el contexto del hiperparatiroidismo primario (156).

Estudios recientes han demostrado que la ecografía con contraste puede aumentar la precisión al localizar las glándulas paratiroides hiperfuncionantes, con un aumento general de la sensibilidad en comparación con la ecografía convencional (53,157,158). Navarro (2018) sugiere que incluso en el marco de nódulos tiroideos de fondo o ganglios linfáticos peritiroideos, los análisis cualitativos y cuantitativos de la ecografía con contraste pueden ser una forma valiosa de identificar una glándula paratiroidea ectópica o anormal (53).

Tomografía Axial Computarizada (TAC)

La TAC es útil para localizar glándulas paratiroides mediastínicas ectópicas con una sensibilidad de aproximadamente 46 % a 87 %. Además, permite una evaluación rápida de las glándulas, pero tiene un mayor costo, la exposición a la radiación y requiere medio de contraste. Otra técnica que se utiliza recientemente con alta sensibilidad es la TAC en 4D que puede ser una herramienta de imagen útil. Esta técnica es la imagen inicial de elección

sobre la ecografía y el MIBI en algunos centros de América del Norte. La mayor sensibilidad de la TAC para identificar tejido paratiroideo normal y anormal ha mejorado de manera significativa la localización de tejido anormal antes de la operación (46,66,159,160).

Kluijfhout (2017) en su metaanálisis, evaluó el rendimiento diagnóstico de la tomografía computarizada para la localización de las glándulas paratiroides patológicas en pacientes con hiperparatiroidismo primario. Los resultados mostraron una sensibilidad global combinada del 73 % y un valor predictivo positivo del 81 % para la localización de la glándula paratiroidea patológica en el cuadrante correcto. Al predecir el lado correcto o lateralización, la sensibilidad combinada aumentó al 81 %. Además, el análisis de subgrupos mostró que el uso de dos fases de contraste en lugar de una aumenta sustancialmente la sensibilidad, mientras que la adición de una tercera fase de contraste tuvo un efecto más moderado sobre el rendimiento, con una sensibilidad global del 80 %-90 %.

Sin embargo, el buen rendimiento de la TAC 4D es especialmente notorio en casos complicados con imágenes convencionales negativas o no concluyentes o en casos que requieren reintervención. Asimismo, indican que en el análisis de subgrupos de estudios que incluyeron solo pacientes con imágenes no concluyentes o cirugía de paratiroides previa, la TAC todavía tenía una sensibilidad del 62 % al 76 % (161).

Resonancia magnética

Un adenoma paratiroideo aparece como una masa de tejido blando con alta intensidad de señal en los fotogramas ponderados en T2, pero de baja a moderada en los fotogramas ponderados en T1. La intensidad de la señal del adenoma paratiroideo aumenta después de la inyección de gadolinio en monturas ponderadas en T1 en comparación con el tejido tiroideo con una sensibilidad de aproximadamente el 50 %. Los ganglios linfáticos pueden tener el mismo aspecto.

El gadolinio no debe usarse en pacientes con función renal disminuida. Este estudio se usa con menos frecuencia, excepto en ciertas circunstancias, como durante el embarazo debido a la falta de radiación ionizante, ya que tiene una sensibilidad menor en comparación con las tomografías computarizadas de cuatro dimensiones. La resonancia magnética puede identificar adenomas que no se detectan en el MIBI. La combinación de las dos modalidades

es superior a cualquiera de las dos (46,162).

Memeh (2019), en su estudio demostró que el protocolo de paratiroides 4D en resonancia magnética es eficaz en la localización preoperatoria del adenoma, ya sea una o dos lesiones, pero tiene una eficacia limitada en pacientes con enfermedad multiglandular. La investigación también sugiere que la eficacia de la resonancia magnética 4D puede estar correlacionada positivamente con el tamaño de la glándula paratiroidea enferma (163).

Gammagrafía con tomografía por emisión de positrones/Tomografía Computarizada con 11C-Metionina

Este método se basa en la captación e incorporación del aminoácido esencial metionina en el tejido paratiroideo en la síntesis de PTH. Puede tener una alta sensibilidad incluso en pacientes en los que las investigaciones convencionales han fracasado. Esta modalidad es cara y no está ampliamente disponible (164).

Tratamiento

Indicaciones de cirugía

Aunque el hiperparatiroidismo primario sintomático es una indicación clara de tratamiento quirúrgico, existe cierta controversia entre las personas profesionales en Medicina con respecto a las indicaciones para llevar a cabo la paratiroidectomía en pacientes asintomáticos. La eficacia de este procedimiento en pacientes asintomáticos se ha cuestionado debido a la naturaleza indolente y la historia natural menos conocida del hiperparatiroidismo primario.

Para abordar este problema se han establecido pautas para el manejo quirúrgico de pacientes asintomáticos que incluyen: nivel de calcio sérico 1.0 mg/dL o más por encima del rango aceptado como normal; excreción de calcio en orina de 24 horas superior a 400 mg/día ; tasa de filtración glomerular menor de 60 ml/minuto ; puntuación T en la Densitometría ósea menor o igual a -2.5 en la columna lumbar, cuello del fémur, la cadera o en $\frac{1}{3}$ del radio para mujeres posmenopáusicas u hombres mayores de 50 años. Una fractura de baja energía también se considera una indicación para cirugía y edad menor de 50 años. Asimismo, la paratiroidectomía se recomendó en pacientes para quienes la vigilancia médica es indeseable

o imposible (15,105).

Se debe recomendar a los pacientes con hiperparatiroidismo sintomático, así como a los pacientes asintomáticos que cumplan con cualquiera de los criterios, que se sometan a la cirugía, a menos que existan contraindicaciones. Los datos de los estudios de cohortes han demostrado reducciones en el riesgo de todas las fracturas después de la paratiroidectomía, al igual que el riesgo de cálculos. Las tasas de curación después de la paratiroidectomía en manos de un cirujano experimentado superan el 95 % con una tasa de complicaciones muy baja de menor del 1 % al 3 %. Además de las mejoras en la remodelación ósea los beneficios de la cirugía pueden incluir mejoras en la función cardíaca y vascular (46,165-170).

En general, la única opción terapéutica práctica es la cirugía. La nefrolitiasis, la enfermedad ósea y los síntomas neuromusculares responden bien a la intervención quirúrgica. Por el contrario, la cirugía en pacientes con insuficiencia renal, hipertensión y síntomas psiquiátricos no es tan exitosa de manera uniforme, aunque beneficia algunos pacientes y, por lo general, está indicada en todos, excepto en aquellos con mayor riesgo (4).

Manejo médico

En pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático, el manejo médico está diseñado para la protección esquelética o la disminución del calcio sérico. Esta terapia puede ser valiosa para quienes tienen contraindicaciones o no desean someterse a una cirugía. La terapia médica ideal del hiperparatiroidismo primario proporcionaría el equivalente a una paratiroidectomía médica. Este agente normalizaría los niveles séricos de calcio y PTH, así como la excreción urinaria de calcio, aumentaría la densitometría ósea y reduciría el riesgo de fracturas y de cálculos renales. Desafortunadamente, ningún medicamento individual disponible en la actualidad cumple con todos estos criterios.

Entre los fármacos de la clase de los bifosfonatos, se ha demostrado que el alendronato en particular reduce el recambio óseo y aumenta la densitometría ósea en el hiperparatiroidismo primario. La terapia de reemplazo hormonal también mejoró la densitometría ósea en mujeres posmenopáusicas con hiperparatiroidismo primario leve. Sin embargo, no se sabe si estos tratamientos también reducen el riesgo de fracturas. Los siguientes medicamentos pueden lograr algunos de estos objetivos y podrían considerarse en

pacientes que no se someten a cirugía y en los que es deseable reducir los niveles de calcio en suero y orina o aumentar la densitometría ósea (47,49,171-175).

Los bifosfonatos suelen ser el agente que se elige para la protección esquelética, debido a los efectos adversos de la terapia de reemplazo hormonal relacionados con las enfermedades cardiovasculares y el cáncer de mama. Estudios pequeños han indicado que el bifosfonato, el alendronato aumenta la densitometría ósea en la columna lumbar y la cadera en pacientes con hiperparatiroidismo primario, pero la mayoría de las investigaciones sugieren que no reduce los niveles séricos de calcio o PTH. No existen datos sobre la reducción del riesgo de fracturas con alendronato y no hay datos de densitometría ósea disponibles en hiperparatiroidismo primario para otros bifosfonatos, incluido el ácido zoledrónico, el pamidronato o el ibandronato.

Un pequeño estudio no aleatorizado de risedronato más calcio y vitamina D *versus* paratiroidectomía sugirió que el risedronato aumenta la densitometría ósea en la columna en comparación con el valor inicial en pacientes con hiperparatiroidismo primario. No obstante, la cirugía es más efectiva y no hay datos sobre la reducción del riesgo de fracturas. Los antirresortivos pueden considerarse en pacientes que no se someten a paratiroidectomía y que tienen osteoporosis, antecedentes de fractura por fragilidad o alto riesgo de fractura, aunque ninguno está específicamente aprobado para el tratamiento del hiperparatiroidismo primario (47,176-177).

Un ensayo de control aleatorio con estrógeno conjugado a 0,625 mg diarios más medroxiprogesterona a 5 mg diarios *versus* placebo, evidenció que la terapia de reemplazo hormonal aumenta efectivamente la densitometría ósea en todos los sitios esqueléticos en pacientes con hiperparatiroidismo primario, con los mayores incrementos en la columna lumbar. En la actualidad, no se dispone de datos sobre la capacidad de los estrógenos para reducir el riesgo de fracturas en pacientes con hiperparatiroidismo primario. El raloxifeno, un modulador selectivo del receptor de estrógeno, disminuye el recambio óseo en mujeres posmenopáusicas con hiperparatiroidismo, pero se necesitan más estudios para dilucidar sus efectos sobre la densitometría ósea (47,174,176,178).

El Cinacalcet es un calcimimético tipo 2 que reduce eficazmente los niveles séricos de calcio y de PTH en pacientes con hiperparatiroidismo primario. Este fue aprobado para el

hiperparatiroidismo primario por la Agencia Europea de Medicamentos en 2008 y por la FDA en 2011 para el tratamiento de la hipercalcemia grave en pacientes con hiperparatiroidismo primario que no pueden someterse a paratiroidectomía. Este documento mantiene la normocalcemia a largo plazo.

Desafortunadamente, ni la densitometría ósea o recambio óseo ni la excreción urinaria de calcio mejoran con el tratamiento con Cinacalcet y, en la actualidad, no hay datos sobre la reducción del riesgo de nefrolitiasis. De manera frecuente, el Cinacalcet también se asocia con dolor de cabeza, náuseas y vómitos, por lo que no se utiliza de rutina en el hiperparatiroidismo asintomático y su uso se limita a la hipercalcemia sintomática (175,176).

Por lo tanto, se debe motivar a los pacientes a que realicen actividad física para disminuir la resorción ósea y a mantener una hidratación adecuada para reducir el riesgo de desarrollar hipercalcemia o nefrolitiasis graves. Además, debe mantenerse una ingesta moderada de calcio y vitamina D. En pacientes con deficiencia concomitante de vitamina D, esta debe reponerse con cuidado para reducir el riesgo de aumentar la hipercalcemia. Asimismo, se debe advertir a los pacientes que eviten factores que puedan exacerbar la hipercalcemia, como las terapias con litio o hidroclorotiazida, la inmovilización y la depleción del volumen intravascular. Como parte del manejo médico, se recomienda solicitar anualmente niveles séricos de calcio, creatinina y cada 1 a 2 años solicitar la densitometría ósea de 3 sitios (47,105).

Tratamiento quirúrgico

El abordaje estándar tradicional en el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario es la exploración bilateral de cuello y requiere la identificación y el examen cuidadoso de generalmente las 4 glándulas paratiroides (4,15).

Aunque la exploración del cuello bilateral por hiperparatiroidismo puede ser sencilla, a veces se convierte en un procedimiento arduo que requiere considerable paciencia debido a la variabilidad, tanto en la ubicación como en el número de glándulas enfermas. El hiperparatiroidismo persistente y la necesidad de reexploración, por lo general, se pueden evitar con un procedimiento inicial meticuloso, ya que la reintervención es predeciblemente más difícil que la operación inicial y los riesgos de daño a los nervios laríngeos recurrentes

e hipoparatiroidismo son mayores durante la reoperación (4,15).

Existen ciertas condiciones clínicas en las que se prefiere la exploración de cuello bilateral a la paratiroidectomía focalizada como en los casos de hiperparatiroidismo hereditario por neoplasias endocrinas múltiples, en los que hay una mayor incidencia de enfermedad de múltiples glándulas que afectación de una sola glándula. El hiperparatiroidismo asociado al litio es otra afección en la que es preferible la exploración de cuello bilateral debido a su mayor incidencia de enfermedad de múltiples glándulas. Cuando los pacientes tienen más de una glándula localizada en los estudios preoperatorios o no tienen localización, se debe considerar la exploración bilateral que también está indicada en pacientes con hiperparatiroidismo secundario o terciario en los que la hiperplasia paratiroidea es más común (4,15).

Por ende, es esencial que el cirujano confíe en el diagnóstico preoperatorio y analice prospectivamente el procedimiento con el paciente. Las posibles complicaciones de la cirugía consisten en daño al nervio laríngeo recurrente o al nervio laríngeo superior y al desarrollo de hipocalcemia. Del mismo modo, debe explicarse la posibilidad de una operación inicial sin éxito y el paciente debe reconocer que puede ser necesaria una nueva exploración, incluida la esternotomía media. Aunque a menudo se aplican alternativas a la exploración de cuello completo, ningún paciente debe ser explorado por un cirujano que no esté familiarizado con los principios y las técnicas de la exploración convencional de cuello completo bilateral (4,15).

Para una exploración de cuello completo, el paciente se coloca bajo anestesia general con un rollo debajo de los hombros y el cuello extendido. El cuello se abre a través de una incisión transversal 2 cm arriba de la escotadura esternal y el platismo se divide de manera similar. Se desarrollan flaps o colgajos superiores e inferiores y los músculos del cuello se separan en la línea media y se retraen lateralmente; la división es innecesaria, después se elige un lóbulo de la tiroides y se rota medialmente. Los sitios importantes incluyen el surco traqueoesofágico, el nervio laríngeo recurrente, las arterias tiroideas inferior y superior y la vena tiroidea media.

En la mayoría de los pacientes, el nervio se encuentra en el surco traqueoesofágico o solo lateral y, de manera ocasional, puede estar situado más anteriormente. Con poca

frecuencia, puede originarse directamente del vago sin pasar alrededor de la arteria subclavia derecha. Ambas variaciones anatómicas hacen que el nervio recurrente sea más susceptible a las lesiones. La rama externa del nervio laríngeo superior que inerva el músculo cricotiroides, por lo general, se encuentra medial a los vasos tiroideos superiores y debe conservarse de forma cuidadosa (4,15).

Para una exploración de cuello completo, las cuatro glándulas deben identificarse en la exploración inicial debido a la posibilidad de enfermedad de glándulas múltiples. Las glándulas supernumerarias pueden estar presentes y deben buscarse en el procedimiento inicial. Aunque una sección congelada no ha sido útil para diferenciar las glándulas enfermas de las normales, generalmente es confiable para confirmar la presencia o ausencia de tejido paratiroideo. La mayoría de los cirujanos usan una sección congelada de manera selectiva para confirmar la sospecha de tejido paratiroideo anormal o para documentar situaciones difíciles o confusas (4,15).

Las glándulas superiores se localizan generalmente muy dorsal, en la superficie del lóbulo tiroideo en los dos tercios superiores de la glándula. Las glándulas inferiores son menos constantes y pueden ubicarse en cualquier lugar, desde muy arriba de la tiroides hasta el mediastino anterior. Por su parte, las glándulas inferiores se localizan en la región donde el ligamento tirotímico se une al polo inferior del lóbulo tiroideo.

Cuando no se identifican las glándulas inicialmente durante la exploración, se lleva a cabo una búsqueda diligente de las glándulas paratiroides anormales ectópicas, lo que implica la exploración del mediastino superior. Esto ya que debido a su origen embrionario común, las glándulas inferiores se asocian de manera frecuente con el resto tímico. Estas, a veces, se pueden eliminar al movilizar el timo a través de la misma incisión cervical, el área retroesofágica, las vainas carotídeas y la glándula tiroides, por lo que el lóbulo tiroideo en el lado de la glándula faltante se moviliza y palpa. El examen ecográfico intraoperatorio puede identificar una glándula paratiroidea intratiroidea y, como último recurso, puede indicarse la extirpación del lóbulo tiroideo (4,15).

En condiciones de hiperplasia en las que las 4 glándulas paratiroides parecen anormales, se lleva a cabo paratiroidectomía subtotal con resección de 3.5 glándulas o paratiroidectomía total con autotrasplante. Para la paratiroidectomía subtotal, primero se

realiza una biopsia de la glándula más cercana a parecer normal y se reseca subtotalmente, dejando un remanente de tejido de 50 mg. A continuación, se eliminan las glándulas restantes. En los casos de paratiroidectomía total, el tejido paratiroideo remanente se autotrasplanta, de preferencia, en el músculo braquiorradial del antebrazo no dominante con criopreservación del tejido paratiroideo remanente.

Asimismo, se recomienda la timectomía bilateral en ambos abordajes quirúrgicos debido a la alta incidencia de glándulas paratiroides supernumerarias en esta estructura. Si después de una exploración meticulosa de todas estas áreas se han identificado tres o cuatro glándulas paratiroides, ninguna de las cuales está agrandada, la mayoría de los cirujanos prefieren finalizar la operación. Cuando la cirugía la hacen cirujanos experimentados, la tasa de curación para la exploración de cuello es de más del 95 % con una tasa de complicaciones que varía del 1 % al 4 % (4,15,179,180).

Exploración quirúrgica limitada

Monitoreo intraoperatorio de la PTH

Una innovación significativa en el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario es el monitoreo intraoperatorio de la PTH, el cual sirve como un complemento quirúrgico para determinar cuantitativamente la escisión de todo el tejido paratiroideo hiperfuncionante. Refinado e implementado por primera vez de manera rutinaria por George Irvin en la Universidad de Miami, el monitoreo intraoperatorio de la PTH permite operaciones más limitadas que minimizan la necesidad de identificar las cuatro glándulas paratiroides.

El monitoreo intraoperatorio de la PTH puede confirmar la remoción adecuada de todas las glándulas paratiroides hiperfuncionantes y predecir el éxito quirúrgico con reducción del tiempo operatorio comparado con la exploración de cuello bilateral. Este monitoreo es posible debido a la corta vida media de 3,5 a 5 minutos de la PTH. Además, implica la medición de ensayo rápido de los niveles de PTH preoperatorios, previos a la escisión y postexcisión a los 5 y 10 minutos después de extirpar todas las glándulas paratiroides hipersecretores (4,15,181-184).

El criterio intraoperatorio para la paratiroidectomía curativa y exitosa, originalmente

descrito por Irvin, se define por una disminución de los niveles de PTH intacta superior al 50 % a partir del nivel más alto de hormona antes de la incisión o la escisión en una muestra de sangre periférica obtenida 10 minutos después de la extracción de todo el tejido paratiroideo anormal. Si se cumple este criterio, la operación se completa y la incisión se cierra. Si la muestra de 10 minutos señala una disminución insuficiente, se lleva a cabo una exploración adicional del cuello. Con el monitoreo intraoperatorio de la PTH, la actividad hipersecretora de las glándulas paratiroides se determina exclusivamente por los niveles de PTH medidos, no por el tamaño de la glándula o la histología.

De esta manera, se determina que los pacientes con más de una glándula paratiroidea hipersecretora por medición del monitoreo intraoperatorio de la PTH tienen enfermedad de múltiples glándulas. Se ha informado que las tasas de falla de la paratiroidectomía inicial han disminuido en un 4.5 % después de la implementación del monitoreo intraoperatorio de la PTH. Aunque es variable, se ha planteado que el monitoreo intraoperatorio de la PTH aumenta las tasas de éxito en un 10 % en la operación inicial y en un 18 % en pacientes reoperados por paratiroidectomía fallida (4,15,181-184).

Cirugía mínimamente invasiva

Con el advenimiento de técnicas mejoradas de localización preoperatoria, una mayor disponibilidad del monitoreo intraoperatorio de la hormona paratiroidea y el predominio de la enfermedad de una sola glándula en el 85 % al 96 % de los pacientes con hiperparatiroidismo primario, se ha vuelto rutinariamente posible identificar glándulas paratiroides anormales antes de la operación para la mayoría de los pacientes. Esto le permite al cirujano saber por dónde iniciar la exploración. Por este motivo, la paratiroidectomía limitada o focalizada ha reemplazado a la exploración de cuello bilateral tradicional como el abordaje estándar en muchos centros especializados en todo el mundo.

Las ventajas atractivas de la paratiroidectomía focalizada incluyen mejores resultados cosméticos con incisiones más pequeñas, disminución del dolor, menor tiempo operatorio, cirugía ambulatoria, menor hospitalización, recuperación posoperatoria rápida, menor lesión del nervio laríngeo recurrente, menor hipocalcemia posoperatoria y tasas de éxito comparables con la exploración convencional.

En una encuesta entre miembros de la Asociación Internacional de Cirujanos Endocrinos, el 92 % de los cirujanos que respondieron, realizaron paratiroidectomía focalizada con pequeñas incisiones. Lo anterior destaca el profundo cambio mundial en el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario en la última década. Además, se han descrito muchas técnicas de paratiroidectomía focalizada que incorporan y comparten aspectos y principios comunes de la cirugía mínimamente invasiva que resultan en menos disección, menor tiempo operatorio, menos morbilidad y éxito operatorio reportado comparable con la exploración bilateral de cuello que varía del 97 % al 99 %.

En términos generales, el procedimiento se lleva a cabo en pacientes con un único adenoma paratiroideo localizado por MIBI preoperatorio o ecografía a través de una incisión central o lateral de 2 a 4 cm y solo se identifica y extirpa la glándula paratiroidea anormal. La mayoría utiliza el monitoreo intraoperatorio de PTH para confirmar que no queda tejido paratiroideo hipersecretor adicional. Este procedimiento se realiza bajo anestesia general o local y se puede ofrecer a la mayoría de los pacientes de forma ambulatoria (15,183,185-188).

A los pacientes con enfermedad de múltiples glándulas ya conocida preoperatoriamente no se les ofrece este enfoque. Después de la identificación de la glándula paratiroidea anormal y justo antes del pinzamiento de su pedículo vascular, se mide el nivel de hormona PTH antes de la escisión, seguido de muestras de sangre posteriores a los 5 y 10 minutos.

El criterio intraoperatorio para el éxito de la paratiroidectomía se define por una disminución del nivel de PTH intacta de más del 50 % desde el nivel más alto de hormona antes de la incisión o de la escisión en una muestra de sangre periférica obtenida 10 minutos después de la extracción de todo el tejido paratiroideo anormal. Si se cumple este criterio, se completa la exploración del cuello y se cierra la incisión. Si la muestra de 10 minutos señala una reducción insuficiente, se lleva a cabo una exploración adicional del cuello. Ante esta posibilidad de una enfermedad de glándulas múltiples o una localización preoperatoria inexacta, todos los cirujanos que hacen este abordaje también deberían ser expertos en la exploración bilateral de cuello (15,183,185-188).

Paratiroidectomía radioguiada

La paratiroidectomía radioguiada es otro abordaje quirúrgico muy utilizado de manera reciente en el tratamiento del hiperparatiroidismo primario. A los pacientes se les inyecta el isótopo Tecnecio-99 sestamibi aproximadamente 2 horas antes de la cirugía y después se llevan al quirófano donde se utiliza una sonda gamma para dirigir el sitio de la incisión y localizar las glándulas paratiroides anormales para la escisión. Una vez que se extrae el adenoma sospechoso, la sonda gamma se usa para medir la radiactividad del tejido extirpado que se compara con la radiactividad del lecho quirúrgico.

La paratiroidectomía radioguiada también puede ser útil en casos de una reoperación, pacientes sometidos a tiroidectomía total o casos de tejido paratiroideo ectópico. Las personas investigadoras informan que la paratiroidectomía radioguiada con la sonda gamma logra una sensibilidad del 93 %, un valor predictivo positivo del 88 % y una precisión general del 83 % en la localización de las paratiroides. Además, se tiene una tasa de conversión a exploración bilateral de cuello del 10 % para la enfermedad de una sola glándula, del 50 % para la enfermedad de múltiples glándulas y del 50 % para hiperplasia.

El uso rutinario de paratiroidectomía radioguiada no ha sido adoptado ampliamente y la mayoría de los cirujanos paratiroides no utilizan este enfoque. Ante esto argumentan que la gamma sonda no proporciona información adicional útil que, de otra manera, se puede obtener con estudios de localización preoperatorios y la monitorización de la PTH intraoperatoria (15).

Resultados posoperatorios

Cuando la intervención quirúrgica tiene éxito, la calcemia desciende en las 24 horas siguientes, generalmente, este descenso alcanza concentraciones inferiores a la normalidad por tres a cinco días, hasta que el tejido paratiroideo restante reanuda la secreción hormonal. La aparición de una hipocalcemia posoperatoria aguda solo es probable si hay osteítis fibrosa quística o si durante la cirugía se lesionan todas las glándulas paratiroides normales.

En general, se encuentran pocos problemas en los pacientes con enfermedad no complicada; como un solo adenoma (la mayoría); sin compromiso óseo sintomático ni deficiencia mineral ósea marcada; que tienen cantidades suficientes de vitamina D y

magnesio y cuyas funciones renal y gastrointestinal son adecuadas. La magnitud de la hipocalcemia posoperatoria varía con la técnica quirúrgica. Si se lleva a cabo biopsia de todas las glándulas, la hipocalcemia puede ser más prolongada y causar síntomas transitorios.

Es más probable que la hipocalcemia produzca síntomas después de una segunda exploración de las paratiroides. Lo anterior en especial cuando se extirpó tejido paratiroideo normal en la primera intervención y cuando se practicaron biopsias y manipulaciones repetidas de las glándulas normales restantes mientras se buscaba un adenoma que pudiera pasar inadvertido. El pronóstico de curación del hiperparatiroidismo con la exploración cervical bilateral tradicional es superior al 95 % con tasas de complicaciones inferiores al 3 %, lo cual es comparable con los procedimientos mínimamente invasivos.

Además, pueden surgir complicaciones con la resección del adenoma paratiroideo. La lesión del nervio laríngeo recurrente es una complicación grave de la cirugía endocrina y tiene como consecuencia ronquera (daño unilateral) u oclusión de las vías respiratorias (daño bilateral). El traumatismo directo del nervio debido a un corte, agarre o estiramiento puede causar daño. Los efectos perjudiciales indirectos sobre el nervio incluyen esqueletización, lesión térmica o compresión. El daño puede ser transitorio en casos de compresión o estiramiento y puede resolverse en 4 a 6 semanas.

Sin embargo, si no se observa una mejora en la función después de 6 a 12 meses, se debe suponer que el daño es permanente. Si el daño se reconoce intraoperatoriamente, se debe llevar a cabo una reparación primaria inmediata o un injerto. Otras complicaciones menos frecuentes incluyen la hipocalcemia sintomática, hematoma cervical e infección de la herida quirúrgica (10,15,65).

7. CONCLUSIÓN

El manejo definitivo del hiperparatiroidismo primario sintomático y asintomático es el quirúrgico (paratiroidectomía), por lo que un conocimiento detallado de la anatomía y posibles variantes anatómicas es crucial para el manejo exitoso de estos pacientes. En pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático que no cumplen con los criterios para la cirugía, la monitorización es segura y el tratamiento médico diseñado para apuntar a la protección esquelética o la disminución del calcio sérico es una opción adecuada.

Debido al avance en la tecnología y la mejoría en los estudios de localización de paratiroides preoperatorio, así como la mayor disponibilidad del monitoreo intraoperatorio de la PTH y el predominio de la enfermedad de una sola glándula en la mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo primario, la paratiroidectomía focalizada se ha convertido en la alternativa a la exploración bilateral de cuello convencional, incluso es el método quirúrgico preferido por la mayoría de los cirujanos. La cirugía mínimamente invasiva tiene tasas de curación duraderas de más del 95 %, comparables a la exploración de cuello y se puede llevar a cabo en un entorno ambulatorio con una morbilidad mínima.

Las ventajas adicionales de la paratiroidectomía focalizada incluyen mejores resultados cosméticos con incisiones más pequeñas, menos dolor posoperatorio, menor tiempo operatorio, menor hospitalización y recuperación posoperatoria rápida. Lo anterior es más beneficioso para los pacientes tratados por hiperparatiroidismo primario. Aunque sigue existiendo cierta controversia sobre qué abordaje quirúrgico debe considerarse en el tratamiento quirúrgico estándar para el hiperparatiroidismo primario, nada puede reemplazar el éxito de estas operaciones realizadas por cirujanos experimentados.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Lappas, D., Noussios, G., Anagnostis, P., Adamidou, F., Chatzigeorgiou, A. & Skandalakis, P. Location, number and morphology of parathyroid glands: results from a large anatomical series. *Anatomical Science International*. 2012,87(3):160-164. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s12565-012-0142-1>
2. Thompson, N. W., Eckhauser, F. E. & Harness, J. K. The anatomy of primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 1982,92:814-821. Disponible en <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/the-anatomy-of-primary-hyperparathyroidism-4>
3. Akerstro”m G, Malmaeus J, Bergstro”m R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery*. 1984,95:14–21.
4. Mulholland, M. W. & Doherty, G. M. *Greenfield’s Surgery*. Wolters Kluwer; 2017.
5. Medina Ruiz, B. A., Dami Cañisá, H. R., Bogado Yinde, L. A., Ojeda Fiore H, H., Rodríguez I, I. y Lezcano H, H. Anatomía Quirúrgica de las Glándulas Paratiroides. *Revista Argentina de Anatomía Online*. 2011,2:118-125. Disponible en <https://www.revista-anatomia.com.ar/archivos-parciales/2011-4-revista-argentina-de-anatomia-online-d.pdf>
6. Wang, C. H. I. U.-A. N. The Anatomic Basis of Parathyroid Surgery. *Annals of Surgery*. 1976,183(3):271-275. Disponible en <https://doi.org/10.1097/00000658-197603000-00010>
7. Vail AD, Collier FC. The parathyroid glands: clinicopathologic correlation of parathyroid disease as found in 200 unselected autopsies. *Mol Med*. 1967,64:234–238.
8. Alveryd A. Parathyroid glands in thyroid surgery. I. Anatomy of parathyroid glands. II. Postoperative hypoparathyroidism--identification and autotransplantation of parathyroid glands. *Acta chirurgica Scandinavica*.

1968,389:1–120.

9. Wang CA, Mahaffey JE, Axelrod L, Perlman JA. Hyperfunctioning supernumerary parathyroid glands. *Surg Gynecol Obstet*. 1979,148:711–714.
10. Russell, C. F. & Edis, A. J. Surgery for primary hyperparathyroidism: experience with 500 consecutive cases and evaluation of the role of surgery in the asymptomatic patient. *British Journal of Surgery*. 1982,69(5):244-247. Disponible en <https://doi.org/10.1002/bjs.1800690503>
11. Gilmour, J. R. The normal histology of the parathyroid glands. *The Journal of Pathology and Bacteriology*. 1939,48(1):187-222. Disponible en <https://doi.org/10.1002/path.1700480119>
12. Boyd J. D. Development of the thyroid and parathyroid glands and the thymus. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1950,7(6):455–471. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2238469/pdf/annrcse00042-0035.pdf>
13. Moore, K. L. y Persaud, T. V. N . Embriología clínica. Harcourt Brace de Espana, S. A.; 2004.
14. Stewart, W. B. & Rizzolo, L. J. Embryology and Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. En D. Oertli y R. Udelsman (Eds.), *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands* (2007, 1.^a ed., pp. 13-20). Springer Publishing.
15. Lew, J. I. & Solorzano, C. C (2009). Surgical Management of Primary Hyperparathyroidism: state of the Art. *Surgical Clinics of North America*. 2009,89(5):1205-1225. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.suc.2009.06.014>.
16. Doppman, J. O. H. N. L., Marx, S. T. E. V. E. N. J., Brennan, M. U. R. R. A. Y. F., Beazley, R. O. B. E. R. T. M., Geelhoed, G. L. E. N. N. & Aurbach, G. D (1977). The Blood Supply of Mediastinal Parathyroid Adenomas. *Annals of Surgery*. 1977,185(4):488-490. Disponible en <https://doi.org/10.1097/00000658-197704000-00020>

17. Yalcin, B. Anatomic configurations of the recurrent laryngeal nerve and inferior thyroid artery. *Surgery*. 2006,139(2):181-187. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.surg.2005.06.035>
18. Campos, B. A. & Henriques, P. R. F (2000). Relationship between the recurrent laryngeal nerve and the inferior thyroid artery: a study in corpses. *Revista do Hospital das Clínicas*. 2000,55(6):195-200. Disponible en <https://doi.org/10.1590/s0041-87812000000600001>
19. Lahey FH. Routine dissection and demonstration recurrent laryngeal nerve in subtotal thyroidectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1938:775-777. Disponible en https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Routine%20dissection%20and%20demonstration%20of%20the%20recurrent%20laryngeal%20nerve%20in%20subtotal%20thyroidectomy.&author=FH%20Lahey&publication_year=1938&journal=Surg%20Gynecol%20Obstet&volume=66&pages=775-777
20. R. *Medicina Interna Farreras/rozman*. Harcourt Brace De Espana Sa; 2000.
21. Kasper, D. L. *Harrison. Manual de medicina* (2017, 19.^a ed.). Editorial McGraw-Hill.
22. Hernández Stegmann, M. F., Rendón Villa, M. y Mesa Marrero, M. *Fisiología de las glándulas tiroides y paratiroides*. seorl.net; s. f. Disponible en <https://seorl.net/PDF/cabeza%20cuello%20y%20plastica/140%20-%20FISIOLOGÍA%20DE%20LAS%20GLÁNDULAS%20TIROIDES%20Y%20PARATIROIDES.pdf>
23. Institute of Medicine, Board, F. A. N. & Intakes, S. C. O. T. S. E. O. D. R. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride* (1999b, 1.^a ed.). National Academies Press.
24. Peacock, M. Calcium Metabolism in Health and Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(Supplement 1). 2010,S23-S30. Disponible en <https://doi.org/10.2215/cjn.05910809>
25. Hanson AM. An elementary chemical study of the parathyroid glands of cattle.

- Mil Surgeon. 1923,52:280–284.
26. Collip, J. P. The extraction of a parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the level of blood calcium. *Journal of biological chemistry*. 1925:395-438. Disponible en <https://www.jbc.org/content/63/2/395.short>
 27. Potts, J. T. Parathyroid hormone: past and present. *Journal of Endocrinology*. 2005,187(3):311-325. Disponible en <https://doi.org/10.1677/joe.1.06057>
 28. Vassallo Palermo, M., Rodríguez Celis, I. y Blanco, D. Biología molecular y genética de la hormona paratiroidea y la proteína relacionada con la hormona paratiroidea: una revisión histórica hasta la actualidad. *Revista de la Facultad de Medicina Métrica*. 2010,33(1):56-59. Disponible en http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S079804692010000100011&lang=es
 29. Berson, S. A., Yalow, R. S., Aurbach, G. D. & Potts, J. T. Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1963,49(5):613-617. Disponible en <https://doi.org/10.1073/pnas.49.5.613>
 30. Brewer, H. B., Fairwell, T., Ronan, R., Sizemore, G. W. & Arnaud, C. D. Human Parathyroid Hormone: amino-Acid Sequence of the Amino-Terminal Residues 1-34. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1972b,69(12):3585-3588. Disponible en <https://doi.org/10.1073/pnas.69.12.3585>
 31. Potts JT, J. T. Diseases of the parathyroid gland and other hyper-and hypocalcemic disorders. En D. Kasper, E. Braunwald, A. Fauci, S. Hauser, D. Longo & J. L. James (Eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine* (2005,16.^a ed., pp. 2249-2268). McGraw-Hill Medical.
 32. Nussbaum, S. R., Zahradnik, R. J., Lavigne, J. R., Brennan, G. L., Nozawa-Ung, K., Kim, L. Y., Keutmann, H. T., Wang, C. A., Potts, J. T. & Segre, G. V (1987). Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. *Clinical Chemistry*.

- 1987,33(8):1364-1367. Disponible en <https://doi.org/10.1093/clinchem/33.8.1364>
33. Irvin, G. L. Presidential address: Chasin' hormones. *Surgery*. 1999,126(6):993-997. Disponible en [https://doi.org/10.1016/s0039-6060\(99\)70052-8](https://doi.org/10.1016/s0039-6060(99)70052-8)
 34. Murray, T. M., Rao, L. G., Divieti, P. & Bringhurst, F. R. Parathyroid Hormone Secretion and Action: evidence for Discrete Receptors for the Carboxyl-Terminal Region and Related Biological Actions of Carboxyl-Terminal Ligands. *Endocrine Reviews*. 2004,26(1):78-113. Disponible en <https://doi.org/10.1210/er.2003-0024>
 35. Tresguerres, J. A. F., Ariznavarreta, C., Cachofeiro, V., Cardinali, D., Escrich, E., Gil Loyzaga, P., Lahera Julia, V., Mora Teruel, F., Romano Prado, M. y Tamargo Menéndez, J. *Fisiología humana* (2005, 3.^a ed.). Mc Graw-Hill. Disponible en <http://www.untumbes.edu.pe/bmedicina/libros/Libros10/libro123.pdf>
 36. Guilmette, J. & Sadow, P. M. Parathyroid Pathology. *Surgical Pathology Clinics*. 2019,12(4):1007-1019. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.08.006>
 37. Ahmad, S., Kuraganti, G. & Steenkamp, D. Hypercalcemic Crisis: A Clinical Review. *The American Journal of Medicine*. 2015,128(3):239-245. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.09.030>
 38. Endres, D. B. Investigation of hypercalcemia. *Clinical Biochemistry*. 2012,45(12):954-963. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.04.025>
 39. Peña Irún, A., González Santamaría, A., Fontanillas Garmilla, N. y Arenal Barquín, S. El adenoma paratiroideo también puede ser una urgencia. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 2011,37(2):99-101. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2010.11.007>
 40. Inzucchi, S. E. Management of hypercalcemia. *Postgraduate Medicine*. 2004,115(5):27-36. Disponible en <https://doi.org/10.3810/pgm.2004.05.1510>
 41. Maalouf, N. M., Heller, H. J., Odvina, C. V., Kim, P. J. & Sakhaee, K. Bisphosphonate-induced hypocalcemia: report of 3 cases and review of literature.

- Endocrine Practice*. 2006,12(1):48-53. Disponible en <https://doi.org/10.4158/ep.12.1.48>
42. Peña Porta, J. M., Vicente, C., Pernaute, R. y Vives, P. Fracaso renal agudo inducido por Acido zoledronico (ZOMETA). *Nefrología*. 2006,26:415-524. Disponible en <https://www.revistanefrologia.com/es-fracaso-renal-agudo-inducido-por-articulo-X0211699506020120>
 43. Wen, H. Y., Schumacher, H. R. & Zhang, L. Y. Parathyroid Disease. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2010,36(4):647-664. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2010.09.002>
 44. Duan, K., Gómez Hernández, K. & Mete, O. Clinicopathological correlates of hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Pathology*. 2015,68(10):771-787. Disponible en <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203186>
 45. Dulfer, R. R., Franssen, G. J. H., Hesselink, D. A., Hoorn, E. J., van Eijck, C. H. J. & van Ginhoven, T. M. Systematic review of surgical and medical treatment for tertiary hyperparathyroidism. *British Journal of Surgery*. 2017,104(7):804-813. Disponible en <https://doi.org/10.1002/bjs.10554>
 46. Khan, A. A., Hanley, D. A., Rizzoli, R., Bollerslev, J., Young, J. E. M., Rejnmark, L., Thakker, R., D'Amour, P., Paul, T., Van Uum, S., Shrayyef, M. Z., Goltzman, D., Kaiser, S., Cusano, N. E., Bouillon, R., Mosekilde, L., Kung, A. W., Rao, S. D., Bhadada, S. K. & Bilezikian, J. P. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporosis International*. 2016,28(1):1-19. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3716-2>
 47. Pallan, S. & Khan, A. Primary hyperparathyroidism: update on presentation, diagnosis, and management in primary care. *Canadian Family Physician*. 2011,57:184-189. Disponible en <https://www.cfp.ca/content/57/2/184.long>
 48. Batool, S., Shakeel, O., Urooj, N., Amjad Malik, A., Baig, M. & Ali Syed, A (2019). Management of parathyroid adenoma: an institutional review. *J Pak Med Assoc*. 2019,69:1205-1208. Disponible en <https://jpma.org.pk/article->

details/9290?article_id=9290

49. Walker, M. D. & Silverberg, S. J. Primary hyperparathyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017,14(2):115-125. Disponible en <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.104>
50. Zeng, Z., Liao, H., Luo, F. & Lin, F. Mediastinal ectopic parathyroid adenoma. *QJM: an International Journal of Medicine*. 2018,112(2):127-128. Disponible en <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcy262>
51. Liu, X., Sun, L., Shao, M., Li, P., Liu, W., Zhang, X., Zhang, L., Ma, Y. & Li, W. Primary hyperparathyroidism due to ectopic parathyroid adenoma in an adolescent: a case report and review of the literature. *Endocrine*. 2019,64(1):38-42. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01875-3>
52. Barazeghi, E., Gill, A. J., Sidhu, S., Norlén, O., Dina, R., Palazzo, F. F., Hellman, P., Stålberg, P. & Westin, G. 5-Hydroxymethylcytosine discriminates between parathyroid adenoma and carcinoma. *Clinical Epigenetics*. 2016,8(1):1-11. Disponible en <https://doi.org/10.1186/s13148-016-0197-2>
53. Navarro, S. M., Malhi, H., Deurdulian, C. & Grant, E. Localization of Parathyroid Adenoma Using Contrast-Enhanced Sonography. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2018,38(1):259-260. Disponible en <https://doi.org/10.1002/jum.14672>
54. Griebeler, M. L., Kearns, A. E., Ryu, E., Hathcock, M. A., Melton, L. J. & Wermers, R. A. Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965–2010). *Bone*. 2015,73:1-7. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.12.003>
55. Arias G, W., Ayala O, A., Pacheco B, F. y Barzallo S, D. Tumor pardo multifocal como manifestación del hiperparatiroidismo primario por adenoma paratiroideo asociado a carcinoma papilar de tiroides. *Revista chilena de cirugía*. 2014,66(6):592-598. Disponible en <https://doi.org/10.4067/s0718-40262014000600014>
56. Fraser, W. D. Hyperparathyroidism. *The Lancet*. 2009,374(9684):145-158.

Disponible en [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60507-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60507-9)

57. Jorde, R., Bønaa, K. H. & Sundsfjord, J. Primary hyperparathyroidism detected in a health screening. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2000,53(11):1164-1169. Disponible en [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(00\)00239-0](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(00)00239-0)
58. Rao, S. D. Hyperparathyroidism Following Head and Neck Irradiation. *Archives of Internal Medicine*. 1980,140(2):205. Disponible en <https://doi.org/10.1001/archinte.1980.00330140063019>
59. Bendz, H., Sjödin, I., Toss, G. & Berglund, K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy--a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *Journal of internal medicine*. 1996,240(6):357–365. Disponible en <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1996.28864000.x>
60. Newey, P. J., Nesbit, M. A., Rimmer, A. J., Attar, M., Head, R. T., Christie, P. T., Gorvin, C. M., Stechman, M., Gregory, L., Mihai, R., Sadler, G., McVean, G., Buck, D. & Thakker, R. V. Whole-Exome Sequencing Studies of Nonhereditary (Sporadic) Parathyroid Adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012,97(10):E1995-E2005. Disponible en <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2303>
61. Costa-Guda, J. & Arnold, A. Genetic and epigenetic changes in sporadic endocrine tumors: parathyroid tumors. *Molecular and cellular endocrinology*. 2014,386(1-2):46–54. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.09.005>
62. Marx, S. J., Simonds, W. F., Agarwal, S. K., Burns, A. L., Weinstein, L. S., Cochran, C., Skarulis, M. C., Spiegel, A. M., Libutti, S. K., Alexander, H. R., Jr, Chen, C. C., Chang, R., Chandrasekharappa, S. C. & Collins, F. S. Hyperparathyroidism in hereditary syndromes: special expressions and special managements. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 17 Suppl 2, N37–N43; 2002.
63. Thakker R. V. Genetics of parathyroid tumours. *Journal of internal medicine*. 2016,280(6):574–583. Disponible en <https://doi.org/10.1111/joim.12523>

64. Brown E. M. Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism.* 2013,27(3):333–343. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.02.006>
65. Wolfe, S. A. & Sharma, S (2020). Parathyroid Adenoma. In StatPearls. StatPearls Publishing.
66. Mizamtsidi, M., Nastos, C., Mastorakos, G., Dina, R., Vassiliou, I., Gazouli, M. & Palazzo, F. Diagnosis, management, histology and genetics of sporadic primary hyperparathyroidism: old knowledge with new tricks. *Endocrine connections.* 2018,7(2):R56–R68. Disponible en <https://doi.org/10.1530/EC-17-0283>
67. Edafe, O., Collins, E. E., Ubhi, C. S. & Balasubramanian, S. P. Current predictive models do not accurately differentiate between single and multigland disease in primary hyperparathyroidism: a retrospective cohort study of two endocrine surgery units. *Annals of the Royal College of Surgeons of England.* 2018,100(2):140–145. Disponible en <https://doi.org/10.1308/rcsann.2017.0112>
68. Hughes, D. T., Miller, B. S., Park, P. B., Cohen, M. S., Doherty, G. M. y Gauger, P. G. Factors in conversion from minimally invasive parathyroidectomy to bilateral parathyroid exploration for primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2013,154(6):1428–1435. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.04.020>
69. Sahli, Z. T., Karipineni, F. & Zeiger, M. A. A garden of parathyroid adenomas. *BMJ case reports,* 2017, bcr2017221130. Disponible en <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-221130>
70. van der Walt, J. Pathology of the parathyroid glands. *Diagnostic Histopathology.* 2012,18(6):221-233. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2012.03.006>
71. Spanheimer, P. M., Stoltze, A. J., Howe, J. R., Sugg, S. L., Lal, G. & Weigel, R. J. Do giant parathyroid adenomas represent a distinct clinical entity? *Surgery.* 2013,154(4):714–719. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.05.013>
72. Al-Hassan, M. S., Mekhaimar, M., El Ansari, W., Darweesh, A. & Abdelaal, A.

- Giant parathyroid adenoma: a case report and review of the literature. *Journal of medical case reports*. 2019,13(1):332. Disponible en <https://doi.org/10.1186/s13256-019-2257-7>
73. Summers, G. W. Parathyroid Update: A Review of 220 Cases. *Ear, Nose & Throat Journal*. 1996,75(7):434-439. Disponible en <https://doi.org/10.1177/014556139607500713>
 74. Snover, D. C. & Foucar, K. Mitotic Activity in Benign Parathyroid Disease. *American Journal of Clinical Pathology*. 1981,75(3):345-347. Disponible en <https://doi.org/10.1093/ajcp/75.3.345>
 75. Chang, Y.-J., Mittal, V., Remine, S., Manyam, H., Sabir, M., Richardson, T. & Young, S. Correlation between Clinical and Histological Findings in Parathyroid Tumors Suspicious for Carcinoma. *The American Surgeon*. 2006,72(5):419-426. Disponible en <https://doi.org/10.1177/000313480607200511>
 76. Tezelman, S., Shen, W., Shaver, J. K., Siperstein, A. E., Duh, Q. Y., Klein, H. & Clark, O. H. Double parathyroid adenomas. Clinical and biochemical characteristics before and after parathyroidectomy. *Annals of surgery*. 1993,218(3):300–309. Disponible en <https://doi.org/10.1097/00000658-199309000-00009>
 77. Zhou, W., Katz, M. H., Deftos, L. J., Snyder, C. S., Baird, S. & Bouvet, M. Metachronous double parathyroid adenomas involving two different cell types: chief cell and oxyphil cell. *Endocrine Practice*. 2003,9(6):522-525. Disponible en <https://doi.org/10.4158/ep.9.6.522>
 78. Bergson, E. J. & Heller, K. S. The clinical significance and anatomic distribution of parathyroid double adenomas. *Journal of the American College of Surgeons*. 2004,198(2):185-189. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2003.09.012>
 79. DeLellis, R. A. Parathyroid tumors and related disorders. *Modern Pathology*. 2011,24(S2):S78-S93. Disponible en <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.132>

80. Fernández-Ranvier, G. G., Khanafshar, E., Jensen, K., Zarnegar, R., Lee, J., Kebebew, E., Duh, Q.-Y. & Clark, O. H. Parathyroid carcinoma, atypical parathyroid adenoma, or parathyromatosis? *Cancer*. 2007,110(2):255-264. Disponible en <https://doi.org/10.1002/cncr.22790>
81. Stojadinovic, A., Hoos, A., Nissan, A., Dudas, M. E., Cordon-Cardo, C., Shaha, A. R., Brennan, M. F., Singh, B. & Ghossein, R. A. Parathyroid neoplasms: clinical, histopathological, and tissue microarray-based molecular analysis. *Human Pathology*. 2003,34(1):54-64. Disponible en <https://doi.org/10.1053/hupa.2003.55>
82. Ippolito, G., Palazzo, F. F., Sebag, F., De Micco, C. & Henry, J. F. Intraoperative diagnosis and treatment of parathyroid cancer and atypical parathyroid adenoma. *British Journal of Surgery*. 2007,94(5):566-570. Disponible en <https://doi.org/10.1002/bjs.5570>
83. Goshen, O., Aviel-Ronen, S., Dori, S. & Talmi, Y. P. Brown tumour of hyperparathyroidism in the mandible associated with atypical parathyroid adenoma. *The Journal of laryngology and otology*. 2000,114(4):302–304. Disponible en <https://doi.org/10.1258/0022215001905418>
84. Wani, S. & Hao, Z. Atypical cystic adenoma of the parathyroid gland: case report and review of literature. *Endocrine Practice*. 2005,11(6):389-393. Disponible en <https://doi.org/10.4158/ep.11.6.389>
85. Clark, C. M., Payne, S. J., Warrick, J. I. & Goldenberg, D. Atypical parathyroid adenoma with diffuse fibrosis. *Ear, nose y throat journal*. 2017,96(2):57–58. Disponible en <https://doi.org/10.1177/014556131709600206>
86. Cetani, F., Marcocci, C., Torregrossa, L. & Pardi, E. Atypical parathyroid adenomas: challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors. *Endocrine-related cancer*. 2019,26(7):R441–R464. Disponible en <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0135>
87. MacKenzie-Feder, J., Sirrs, S., Anderson, D., Sharif, J. & Khan, A. Primary Hyperparathyroidism: an Overview. *International Journal of Endocrinology*.

- 2011,1-8. Disponible en <https://doi.org/10.1155/2011/251410>
88. Silva, B. C., Cusano, N. E. & Bilezikian, J. P. Primary hyperparathyroidism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018,32(5):593-607. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.09.004>
 89. Mishra, S. K., Agarwal, G., Kar, D. K., Gupta, S. K., Mithal, A. & Rastad, J. Unique clinical characteristics of primary hyperparathyroidism in India. *The British journal of surgery*. 2001,88(5):708–714. Disponible en <https://doi.org/10.1046/j.0007-1323.2001.01775.x>
 90. Baltodano Acuña, A., Mora Segura, E. y Solís Ramírez, D. F. Hiperparatiroidismo primario por adenoma paratiroideo gigante. *Revista Clínica Escuela de Medicina UCR-HSJD*. 2018,8(4):1-4. Disponible en https://doi.org/10.15517/rc_ucr-hsjd.v8i4.34224
 91. Liu, J., Cusano, N. E., Silva, B. C., Zhao, L., He, X., Tao, B., Sun, L., Zhao, H., Fan, W., Romano, M. E., Ning, G. & Bilezikian, J. P. Primary Hyperparathyroidism: A Tale of Two Cities Revisited — New York and Shanghai. *Bone Research*. 2013,1(2):162-169. Disponible en <https://doi.org/10.4248/br201302005>
 92. Malabu, U. H. & Founda, M. A. Primary hyperparathyroidism in Saudi Arabia: a review of 46 cases. *The Medical journal of Malaysia*. 2007,62(5):394–397
 93. Paruk, I. M., Esterhuizen, T. M., Maharaj, S., Pirie, F. J. & Motala, A. A. Characteristics, management and outcome of primary hyperparathyroidism in South Africa: a single-centre experience. *Postgraduate medical journal*. 2013,89(1057):626–631. Disponible en <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2012-131707>
 94. Shah, V. N., Bhadada, S., Bhansali, A., Behera, A & Mittal, B. R. Changes in clinical & biochemical presentations of primary hyperparathyroidism in India over a period of 20 years. *The Indian journal of medical research*. 2014,139(5):694–699. Disponible en <http://www.ijmr.org.in/article.asp?issn=0971->

5916;year=2014;volume=139;issue=5;spage=694;epage=699;aulast=Shah

95. Zhao, L., Liu, J. M., He, X. Y., Zhao, H. Y., Sun, L. H., Tao, B., Zhang, M. J., Chen, X., Wang, W. Q. & Ning, G. The changing clinical patterns of primary hyperparathyroidism in Chinese patients: data from 2000 to 2010 in a single clinical center. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013,98(2):721–728. Disponible en <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2914>
96. Bandeira, F. & Cassibba, S. Hyperparathyroidism and Bone Health. *Current rheumatology reports*. 2015,17(7):48. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s11926-015-0523-2>
97. Oliveira, U. E., Ohe, M. N., Santos, R. O., Cervantes, O., Abrahão, M., Lazaretti-Castro, M., Vieira, J. G. & Hauache, O. M. Analysis of the diagnostic presentation profile, parathyroidectomy indication and bone mineral density follow-up of Brazilian patients with primary hyperparathyroidism. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas médicas y biológicas*. 2007,40(4):519–526. Disponible en <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2007000400010>
98. Spivacow, F. R., Martínez, C. & Polonsky, A. Hiperparatiroidismo primario. Evolución postoperatoria a largo plazo [Primary hyperparathyroidism: postoperative long-term evolution]. *Medicina*. 2010,70(5):408–414.
99. Silverberg, S. J., Clarke, B. L., Peacock, M., Bandeira, F., Boutroy, S., Cusano, N. E., Dempster, D., Lewiecki, E. M., Liu, J. M., Minisola, S., Rejnmark, L., Silva, B. C., Walker, M. D. & Bilezikian, J. P. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014,99(10):3580–3594. Disponible en <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1415>
100. Rejnmark, L., Vestergaard, P. & Mosekilde, L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011,96(8):2377–2385. Disponible en <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0569>

101. Cipriani, C., Biamonte, F., Costa, A. G., Zhang, C., Biondi, P., Diacinti, D., Pepe, J., Piemonte, S., Scillitani, A., Minisola, S. & Bilezikian, J. P. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015,100(4):1309–1315. Disponible en <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3708>
102. Corbetta, S., Baccarelli, A., Aroldi, A., Vicentini, L., Fogazzi, G. B., Eller-Vainicher, C., Ponticelli, C., Beck-Peccoz, P. & Spada, A. Risk factors associated to kidney stones in primary hyperparathyroidism. *Journal of endocrinological investigation*. 2005,28(2):122–128. Disponible en <https://doi.org/10.1007/BF03345354>
103. Söreide, J. A., van Heerden, J. A., Grant, C. S., Lo, C. Y. & Ilstrup, D. M. Characteristics of patients surgically treated for primary hyperparathyroidism with and without renal stones. *Surgery*. 1996,120(6):1033–1038. Disponible en [https://doi.org/10.1016/s0039-6060\(96\)80051-1](https://doi.org/10.1016/s0039-6060(96)80051-1)
104. Muthukrishnan, J., Hari Kumar, K. V., Jha, R., Jha, S. & Modi, K. D. Distal renal tubular acidosis due to primary hyperparathyroidism. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2008,14(9):1133–1136. Disponible en <https://doi.org/10.4158/EP.14.9.1133>
105. Bilezikian, J. P., Brandi, M. L., Eastell, R., Silverberg, S. J., Udelsman, R., Marcocci, C. & Potts, J. T., Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014,99(10):3561–3569. Disponible en <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1413>
106. Cassibba, S., Pellegrino, M., Gianotti, L., Baffoni, C., Baralis, E., Attanasio, R., Guarnieri, A., Borretta, G. & Tassone, F. Silent renal stones in primary hyperparathyroidism: prevalence and clinical features. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2014,20(11):1137–1142. Disponible en

<https://doi.org/10.4158/EP14074.OR>

107. Silverberg, S. J., Shane, E., Jacobs, T. P., Siris, E. & Bilezikian, J. P. A 10- year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *The New England journal of medicine*. 1999,341(17):1249– 1255. Disponible en <https://doi.org/10.1056/NEJM19991021341170>
108. Tassone, F., Gianotti, L., Emmolo, I., Ghio, M. & Borretta, G. Glomerular filtration rate and parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009,94(11):4458–4461. Disponible en <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0587>
109. Walker, M. D., Nickolas, T., Kepley, A., Lee, J. A., Zhang, C., McMahon, D. J. & Silverberg, S. J. Predictors of renal function in primary hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014,99(5):1885–1892. Disponible en <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4192>
110. Walker, M. D., Dempster, D. W., McMahon, D. J., Udesky, J., Shane, E., Bilezikian, J. P. & Silverberg, S. J. Effect of renal function on skeletal health in primary hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012,97(5):1501–1507. Disponible en <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3072>
111. Bollerslev, J., Jansson, S., Møllerup, C. L., Nordenström, J., Lundgren, E., Tørring, O., Varhaug, J. E., Baranowski, M., Aanderud, S., Franco, C., Freyschuss, B., Isaksen, G. A., Ueland, T. & Rosen, T. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007,92(5):1687–1692. Disponible en <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1836>
112. Ambrogini, E., Cetani, F., Cianferotti, L., Vignali, E., Banti, C., Vicedi, G., Oppo, A., Miccoli, P., Berti, P., Bilezikian, J. P., Pinchera, A. & Marcocci, C. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *The Journal of clinical endocrinology and*

- metabolism. 2007,92(8):3114–3121. Disponible en <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0219>
113. Rao, D. S., Wilson, R. J., Kleerekoper, M. & Parfitt, A. M. Lack of biochemical progression or continuation of accelerated bone loss in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: evidence for biphasic disease course. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1988,67(6):1294– 1298. Disponible en <https://doi.org/10.1210/jcem-67-6-1294>
 114. Kristoffersson, A., Backman, C., Granqvist, K. & Järhult, J. Preand postoperative evaluation of renal function with five different *test* in patients with primary hyperparathyroidism. Journal of internal medicine. 1990,227(5):317– 324. Disponible en <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1990.tb00166.x>
 115. Jevtic V. Imaging of renal osteodystrophy. European journal of radiology. 2003,46(2):85–95. Disponible en [https://doi.org/10.1016/s0720-048x\(03\)00072-x](https://doi.org/10.1016/s0720-048x(03)00072-x)
 116. Ullah, E., Ahmad, M., Ali, S. A. & Redhu, N. Primary hyperparathyroidism having multiple Brown tumors mimicking malignancy. Indian journal of endocrinology and metabolism. 2012,16(6):1040–1042. Disponible en <https://doi.org/10.4103/2230-8210.103037>
 117. Zhang, H. Multiple Brown Tumors. The Endocrinologist. 2010,20(4):152– 154. Disponible en <https://doi.org/10.1097/ten.0b013e3181e94743>
 118. Takeshita, T., Takeshita, K., Abe, S., Takami, H., Imamura, T. & Furui, S. Brown tumor with fluid-fluid levels in a patient with primary hyperparathyroidism: radiological findings. Radiation medicine. 2006,24(9):631– 634. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s11604-006-0068-4>
 119. Khalil, P. N., Heining, S. M., Huss, R., Ihrler, S., Siebeck, M., Hallfeldt, K., Euler, E. & Mutschler, W. Natural history and surgical treatment of brown tumor lesions at various sites in refractory primary hyperparathyroidism. European journal of medical research. 2007,12(5):222–230

120. Chavin, H. C., Pisarevsky, A. A., Chavín, C., Koll, L. & Petrucci, E. A. Tumor pardo como manifestación inicial de hiperparatiroidismo primario [Brown tumor as the initial manifestation of primary hyperparathyroidism]. *Medicina*. 2008,68(3):219–221.
121. Takeshita, T., Tanaka, H., Harasawa, A., Kaminaga, T., Imamura, T. & Furui, S. Brown tumor of the sphenoid sinus in a patient with secondary hyperparathyroidism: CT and MR imaging findings. *Radiation medicine*. 2004,22(4):265–268.
122. Kaya, R. A., Cavuşoğlu, H., Tanik, C., Kahyaoğlu, O., Dilbaz, S., Tuncer, C. & Aydin, Y. Spinal cord compression caused by a brown tumor at the cervicothoracic junction. *The spine journal: official journal of the North American Spine Society*. 2007,7(6):728–732. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2006.07.013>
123. Miller, P. D. & Bilezikian, J. P. Bone densitometry in asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2002,17 Suppl 2:N98–N102.
124. Syed, Z. & Khan, A. Skeletal effects of primary hyperparathyroidism. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2000,6(5):385–388. Disponible en <https://doi.org/10.4158/EP.6.5.385>
125. Ragno, A., Pepe, J., Badiali, D., Minisola, S., Romagnoli, E., Severi, C. & D’Erasmus, E. Chronic constipation in hypercalcemic patients with primary hyperparathyroidism. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2012,16(7):884–889.
126. Pepe, J., Badiali, D., Biviano, I., Nofroni, I., Romagnoli, E., Cilli, M., Piemonte, S., Cipriani, C., Colangelo, L. & Minisola, S. The effect of parathyroidectomy on chronic constipation in patients affected by primary hyperparathyroidism. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2013,31(6):690–

694. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s00774-013-0453-x>
127. Ludvigsson, J. F., Kämpe, O., Lebowitz, B., Green, P. H., Silverberg, S. J. & Ekbom, A. Primary hyperparathyroidism and celiac disease: a population-based cohort study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012,97(3):897–904. Disponible en <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2639>
 128. Frame, B., Heinze, E. G., Jr, Block, M. A. & Manson, G. A. Myopathy in primary hyperparathyroidism. Observations in three patients. *Annals of internal medicine*. 1968,68(5):1022–1027. Disponible en <https://doi.org/10.7326/0003-4819-68-5-1022>
 129. Patten, B. M., Bilezikian, J. P., Mallette, L. E., Prince, A., Engel, W. K. & Aurbach, G. D. Neuromuscular disease in primary hyperparathyroidism. *Annals of internal medicine*. 1974,80(2):182–193. Disponible en <https://doi.org/10.7326/0003-4819-80-2-182>
 130. Jackson, C. E., Amato, A. A., Bryan, W. W., Wolfe, G. I., Sakhaee, K. & Barohn, R. J. Primary hyperparathyroidism and ALS: is there a relation? *Neurology*. 1998,50(6):1795–1799. Disponible en <https://doi.org/10.1212/wnl.50.6.1795>
 131. Baczynski, R., Massry, S. G., Magott, M., el-Belbessi, S., Kohan, R. & Brautbar, N. Effect of parathyroid hormone on energy metabolism of skeletal muscle. *Kidney international*. 1985,28(5):722–727. Disponible en <https://doi.org/10.1038/ki.1985.190>
 132. Garber A. J. Effects of parathyroid hormone on skeletal muscle protein and amino acid metabolism in the rat. *The Journal of clinical investigation*. 1983,71(6):1806–1821. Disponible en <https://doi.org/10.1172/jci110936>
 133. Carroll, M. F. & Schade, D. S. A practical approach to hypercalcemia. *American family physician*. 2003,67(9):1959–1966.
 134. Rao, D. S., Phillips, E. R., Divine, G. W. & Talpos, G. B. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild

- asymptomatic primary hyperparathyroidism. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2004,89(11):5415–5422. Disponible en <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0028>
135. Bollerslev, J., Jansson, S., Mollerup, C. L., Nordenström, J., Lundgren, E., Tørring, O., Varhaug, J. E., Baranowski, M., Aanderud, S., Franco, C., Freyschuss, B., Isaksen, G. A., Ueland, T. & Rosen, T. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2007,92(5):1687–1692. Disponible en <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1836>
 136. Ambrogini, E., Cetani, F., Cianferotti, L., Vignali, E., Banti, C., Viccica, G., Oppo, A., Miccoli, P., Berti, P., Bilezikian, J. P., Pinchera, A. & Marcocci, C. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2007,92(8):3114–3121. Disponible en <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0219>
 137. Walker, M. D., Fleischer, J., Rundek, T., McMahon, D. J., Homma, S., Sacco, R. & Silverberg, S. J. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2009,94(10):3849–3856. Disponible en <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1086>.
 138. Ogino, K., Burkhoff, D. & Bilezikian, J. P. The hemodynamic basis for the cardiac effects of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein. Endocrinology. 1995,136(7):3024–3030. Disponible en <https://doi.org/10.1210/endo.136.7.7789328>
 139. Walker, M. D. & Silverberg, S. J. Parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism: improves *bones* but not *psychic moans*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2007,92(5):1613–1615. Disponible en <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0551>
 140. Talpos, G. B., Bone, H. G., 3rd, Kleerekoper, M., Phillips, E. R., Alam, M.,

- Honasoge, M., Divine, G. W. & Rao, D. S. Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patient description and effects on the SF-36 health survey. *Surgery*. 2000,128(6):1013–1021. Disponible en <https://doi.org/10.1067/msy.2000.110844>
141. Walker, M. D. & Silverberg, S. J. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. *Journal of endocrinological investigation*. 2008,31(10):925–931. Disponible en <https://doi.org/10.1007/BF03346443>
 142. Söreide, J. A., van Heerden, J. A., Grant, C. S., Yau Lo, C., Schleck, C. & Ilstrup, D. M. Survival after surgical treatment for primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 1997,122(6):1117–1123. Disponible en [https://doi.org/10.1016/s0039-6060\(97\)90216-6](https://doi.org/10.1016/s0039-6060(97)90216-6)
 143. Wermers, R. A., Khosla, S., Atkinson, E. J., Grant, C. S., Hodgson, S. F., O’Fallon, W. M. & Melton, L. J., 3rd. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: a population-based study. *The American journal of medicine*. 1998,104(2):115–122. Disponible en [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(97\)00270-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(97)00270-2)
 144. Pallan, S., Rahman, M. O. & Khan, A. A. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2012,344:e1013. Disponible en <https://doi.org/10.1136/bmj.e1013>
 145. Wilhelm, S. M., Wang, T. S., Ruan, D. T., Lee, J. A., Asa, S. L., Duh, Q. Y., Doherty, G. M., Herrera, M. F., Pasiaka, J. L., Perrier, N. D., Silverberg, S. J., Solórzano, C. C., Sturgeon, C., Tublin, M. E., Udelsman, R. & Carty, S. E. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA surgery*. 2016,151(10):959–968. Disponible en <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.2310>
 146. Maruani, G., Hertig, A., Paillard, M. & Houillier, P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*.

- 2003,88(10):4641–4648. Disponible en <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021404>
147. Titon, I., Cailleux-Bounacer, A., Basuyau, J. P., Lefebvre, H., Savouré, A. & Kuhn, J. M. Evaluation of a standardized short-time calcium suppression *test* in healthy subjects: interest for the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *European journal of endocrinology*. 2007,157(3):351–357. Disponible en <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0132>
 148. Vargas-Poussou, R., Mansour-Hendili, L., Baron, S., Bertocchio, J. P., Travers, C., Simian, C., Treard, C., Baudouin, V., Beltran, S., Broux, F., Camard, O., Cloarec, S., Cormier, C., Debussche, X., Dubosclard, E., Eid, C., Haymann, J. P., Kiando, S. R., Kuhn, J. M., Lefort, G. & Houillier, P. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Types 1 and 3 and Primary Hyperparathyroidism: similarities and Differences. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015,101(5):2185–2195. Disponible en <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3442>
 149. Schweighofer-Zwink, G., Hehenwarter, L., Rendl, G., Rettenbacher, L., Langsteger, W., Beheshti, M. & Pirich, C. Darstellung und Lokalisation von Nebenschilddrüsenadenomen mit F-18 Cholin PET/CT. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2018,169(1-2):15-24. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s10354-018-0660-0>
 150. Palestro, C. J., Tomas, M. B. & Tronco, G. G. Radionuclide imaging of the parathyroid glands. *Seminars in nuclear medicine*. 2005,35(4):266–276. Disponible en <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2005.06.001>
 151. Biertho, L. D., Kim, C., Wu, H. S., Unger, P. & Inabnet, W. B. Relationship between sestamibi uptake, parathyroid hormone assay, and nuclear morphology in primary hyperparathyroidism. *Journal of the American College of Surgeons*. 2004,199(2):229–233. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2004.04.013>
 152. Philippon, M., Guerin, C., Taieb, D., Vaillant, J., Morange, I., Brue, T., Conte-Devolx, B., Henry, J. F., Slotema, E., Sebag, F. & Castinetti, F. Bilateral neck exploration in patients with primary hyperparathyroidism and discordant imaging

- results: a single-centre study. *European journal of endocrinology*. 2014,170(5):719–725. Disponible en <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0796>
153. Wong, K. K., Fig, L. M., Gross, M. D. & Dwamena, B. A. Parathyroid adenoma localization with ^{99m}Tc-sestamibi SPECT/CT: a meta-analysis. *Nuclear medicine communications*. 2015,36(4):363–375. Disponible en <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000262>
 154. Lenschow, C., Gassmann, P., Wenning, C., Senninger, N. & Colombo-Benkmann, M. Preoperative ¹¹C-methionine PET/CT enables focused parathyroidectomy in MIBI-SPECT negative parathyroid adenoma. *World journal of surgery*. 2015,39(7):1750–1757. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s00268-015-2992-x>
 155. Cheung, K., Wang, T. S., Farrokhyar, F., Roman, S. A. & Sosa, J. A. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Annals of surgical oncology*. 2012,19(2):577–583. Disponible en <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1870-5>
 156. Carral, F., Ayala, M., Jiménez, A. I., García, C., Robles, M. I. & Vega, V. High capacity of ultrasound for locating parathyroid adenomas in endocrinology (the ETIEN 4 study). Elevada capacidad de localización ecográfica de adenomas paratiroides en endocrinología (estudio ETIEN 4). *Endocrinología, diabetes y nutrición*. 2020,67(4):272–278. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.04.011>
 157. Mazzeo, S., Caramella, D., Marcocci, C., Lonzi, S., Cambi, L., Miccoli, P., Pinchera, A. & Bartolozzi, C. Contrast-enhanced color Doppler ultrasonography in suspected parathyroid lesions. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden: 1987)*. 2000,41(5):412–416. Disponible en <https://doi.org/10.1080/028418500127345820>
 158. Agha, A., Hornung, M., Stroszczyński, C., Schlitt, H. J. & Jung, E. M. Highly efficient localization of pathological glands in primary hyperparathyroidism using contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) in comparison with conventional

- ultrasonography. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013,98(5):2019–2025. Disponible en <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1007>
159. Nouredine, S. I., Aygun, N., Walden, M. J., Hassoon, A., Gujar, S. K. & Tufano, R. P. Multiphase computed tomography for localization of parathyroid disease in patients with primary hyperparathyroidism: how many phases do we really need? *Surgery*. 2014,156(6):1300–13007. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.08.002>
 160. Starker, L. F., Mahajan, A., Björklund, P., Sze, G., Udelsman, R. & Carling, T. 4D parathyroid CT as the initial localization study for patients with de novo primary hyperparathyroidism. *Annals of surgical oncology*. 2011,18(6):1723–1728. Disponible en <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1507-0>
 161. Kluijfhout, W. P., Pasternak, J. D., Beninato, T., Drake, F. T., Gosnell, J. E., Shen, W. T., Duh, Q. Y., Allen, I. E., Vriens, M. R., de Keizer, B., Hope, T. A. & Suh, I. Diagnostic performance of computed tomography for parathyroid adenoma localization; a systematic review and meta-analysis. *European journal of radiology*. 2017,88:117–128. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.01.004>
 162. Grayev, A. M., Gentry, L. R., Hartman, M. J., Chen, H., Perlman, S. B. & Reeder, S. B. Presurgical localization of parathyroid adenomas with magnetic resonance imaging at 3.0 T: an adjunct method to supplement traditional imaging. *Annals of surgical oncology*. 2012,19(3):981–989. Disponible en <https://doi.org/10.1245/s10434-011-2046-z>
 163. Memeh, K. O., Palacios, J. E., Khan, R. & Guerrero, M. A. Pre-operative localization of parathyroid adenoma: performance of 4D MRI parathyroid protocol. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2019,25(4):361–365. Disponible en <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0424>
 164. Tang, B. N., Moreno-Reyes, R., Blocklet, D., Corvilain, B., Cappello, M., Delpierre, I., Devuyst, F., Van Simaey, G. & Goldman, S. Accurate preoperative

- localization of pathological parathyroid glands using ¹¹C-methionine PET/CT. Contrast media & molecular imaging. 2008,3(4):157–163. Disponible en <https://doi.org/10.1002/cmmi.243>
165. Vestergaard, P., Mollerup, C. L., Frøkjaer, V. G., Christiansen, P., Blichert-Toft, M. & Mosekilde, L. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. BMJ (Clinical research ed.). 2000,321(7261):598–602. Disponible en <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7261.598>
 166. Khosla, S., Melton, L. J., 3rd, Wermers, R. A., Crowson, C. S., O'Fallon, W. m. & Riggs, B. l. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 1999,14(10):1700–1707. Disponible en <https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.10.1700>
 167. Mollerup, C. L., Vestergaard, P., Frøkjaer, V. G., Mosekilde, L., Christiansen, P. & Blichert-Toft, M. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. BMJ (Clinical research ed.). 2002,325(7368):807. Disponible en <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7368.807>
 168. Frøkjaer, V. G. & Mollerup, C. L. Primary hyperparathyroidism: renal calcium excretion in patients with and without renal stone disease before and after parathyroidectomy. World journal of surgery. 2002,26(5):532–535. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s00268-001-0262-6>
 169. Udelsman, R., Åkerström, G., Biagini, C., Duh, Q. Y., Miccoli, P., Niederle, B. & Tonelli, F. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2014,99(10):3595–3606. Disponible en <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2000>
 170. Agarwal, G., Nanda, G., Kapoor, A., Singh, K. R., Chand, G., Mishra, A., Agarwal, A., Verma, A. K., Mishra, S. K. & Syal, S. K. Cardiovascular

- dysfunction in symptomatic primary hyperparathyroidism and its reversal after curative parathyroidectomy: results of a prospective case control study. *Surgery*. 2013,154(6):1394–1404. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.06.047>
171. Rossini, M., Gatti, D., Isaia, G., Sartori, L., Braga, V. & Adami, S. Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2001,16(1):113–119. Disponible en <https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.1.113>
172. Chow, C. C., Chan, W. B., Li, J. K., Chan, N. N., Chan, M. H., Ko, G. T., Lo, K. W. & Cockram, C. S. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003,88(2):581–587. Disponible en <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020890>
173. Khan, A. A., Bilezikian, J. P., Kung, A. W., Ahmed, M. M., Dubois, S. J., Ho, A. Y., Schussheim, D., Rubin, M. R., Shaikh, A. M., Silverberg, S. J., Standish, T. I., Syed, Z. & Syed, Z. A. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004,89(7):3319–3325. Disponible en <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030908>
174. Grey, A. B., Stapleton, J. P., Evans, M. C., Tatnell, M. A. & Reid, I. R. Effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1996,125(5):360–368. Disponible en <https://doi.org/10.7326/0003-4819-125-5-199609010-00002>
175. Khan, A., Grey, A. & Shoback, D. Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009,94(2):373–381. Disponible en <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1762>

176. Marcocci, C., Bollerslev, J., Khan, A. A. & Shoback, D. M. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014,99(10):3607–3618. Disponible en <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1417>
177. Tournis, S., Fakidari, E., Dontas, I., Liakou, C., Antoniou, J., Galanos, A., Marketou, H., Makris, K., Katsalira, K., Trovas, G., Lyritis, G. P. & Papaioannou, N. Effect of parathyroidectomy versus risedronate on volumetric bone mineral density and bone geometry at the tibia in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2014,32(2):151–158. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s00774-013-0473-6>
178. Rubin, M. R., Lee, K. H., McMahon, D. J. & Silverberg, S. J. Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003,88(3):1174–1178. Disponible en <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020667>
179. Kaplan, E. L., Yashiro, T. & Salti, G. Primary hyperparathyroidism in the 1990s. Choice of surgical procedures for this disease. *Annals of surgery*. 1992,215(4):300–317. Disponible en <https://doi.org/10.1097/00000658-199204000-00002>
180. Allendorf, J., DiGorgi, M., Spanknebel, K., Inabnet, W., Chabot, J. & Logerfo, P. 1112 consecutive bilateral neck explorations for primary hyperparathyroidism. *World journal of surgery*. 2007,31(11):2075–2080. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9068-5>
181. Irvin, G. L., 3rd, Sfakianakis, G., Yeung, L., Deriso, G. T., Fishman, L. M., Molinari, A. S. & Foss, J. N. Ambulatory parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*. 1996,131(10):1074–1078. Disponible en <https://doi.org/10.1001/archsurg.1996.01430220068015>

182. Carneiro, D. M., Solorzano, C. C., Nader, M. C., Ramírez, M. & Irvin, G. L., 3rd. Comparison of intraoperative iPTH assay (QPTH) criteria in guiding parathyroidectomy: which criterion is the most accurate? *Surgery*. 2003,134(6):973–981. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.surg.2003.06.001>
183. Chen, H., Pruhs, Z., Starling, J. R. & Mack, E. Intraoperative parathyroid hormone testing improves cure rates in patients undergoing minimally invasive parathyroidectomy. *Surgery*. 2005,138(4):583–590. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.surg.2005.06.046>
184. Irvin, G. L., 3rd, Molinari, A. S., Figueroa, C. & Carneiro, D. M. Improved success rate in reoperative parathyroidectomy with intraoperative PTH assay. *Annals of surgery*. 1999,229(6):874–879. Disponible en <https://doi.org/10.1097/00000658-199906000-00015>
185. Sackett, W. R., Barraclough, B., Reeve, T. S. & Delbridge, L. W. Worldwide trends in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Archives of surgery (Chicago, Ill.: 1960)*. 2002,137(9):1055–1059. Disponible en <https://doi.org/10.1001/archsurg.137.9.1055>
186. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Annals of surgery*. 2002,235(5):665–672. Disponible en <https://doi.org/10.1097/00000658-200205000-00008>
187. Grant, C. S., Thompson, G., Farley, D. & van Heerden, J. Primary hyperparathyroidism surgical management since the introduction of minimally invasive parathyroidectomy: mayo Clinic experience. *Archives of surgery (Chicago, Ill.: 1960)*. 2005,140(5):472–479. Disponible en <https://doi.org/10.1001/archsurg.140.5.472>
188. Irvin, G. L., 3rd, Solorzano, C. C. & Carneiro, D. M. Quick intraoperative parathyroid hormone assay: surgical adjunct to allow limited parathyroidectomy, improve success rate, and predict outcome. *World journal of surgery*. 2004,28(12):1287–1292. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s00268-004->

7708-6

189. Chen, H., Mack, E. & Starling, J. R. Radioguided parathyroidectomy is equally effective for both adenomatous and hyperplastic glands. *Annals of surgery*. 2003,238(3):332–338. Disponible en <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000086546.68794.9a>
190. Jaskowiak, N. T., Sugg, S. L., Helke, J., Koka, M. R. & Kaplan, E. L. Pitfalls of intraoperative quick parathyroid hormone monitoring and gamma probe localization in surgery for primary hyperparathyroidism. *Archives of surgery* (Chicago, Ill. : 1960). 2002,137(6):659–669. Disponible en <https://doi.org/10.1001/archsurg.137.6.659>